

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2026, ТОМ 8, № 2

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Александр Александрович Гнутов — к.м.н.,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицин-
ский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Александр Владимирович Шабров — академик РАН, д.м.н.,
профессор, Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Михаил Михайлович Галагудза — член-кор. РАН, д.м.н.,
профессор, Институт экспериментальной медицины, НИО
микроциркуляции и метаболизма миокарда, Институт
медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Сергей Владимирович Орлов — член-кор. РАН, д.м.н.,
профессор, НИИ Медицинской приматологии РАН
(г. Сочи, Российская Федерация)
Александр Николаевич Суворов — член-кор. РАН, д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербургский государственный
университет, Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Рауф Магсуд оглы Агаев — д.м.н., профессор, Научный
центр хирургии имени академика М.А. Топчибашова
(г. Баку, Азербайджан)

Маниможиян Арумугам — к.м.н., доцент, Копенгагенский
университет (г. Копенгаген, Дания)
Ясемин Хатидже Балабан — д.м.н., профессор, Университет
Хаджеттепе, медицинский факультет (г. Анкара, Турция)
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 Воложанин — 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)

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

© СПбГПМУ, 2026

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**

ISSN 2713-1912 (Print)

ISSN 2713-1920 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ.

Журнал находится в открытом
доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава
России (адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2)
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее
страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург,
ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

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

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

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

Проект-макет: Титова Л.А.
Выпускающий редактор: Титова Л.А.
Технический редактор: Барышева А.Ю.
Корректор: Кривоносилова К.В.
Верстка: Попова Я.В.

Адрес редакции:
194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская ул., д. 2,
Тел./факс: (812) 295-31-55.

Статьи просьба направлять по адресу:
tervestnik@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>
Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 27,5.
Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России. 194100, Санкт-
Петербург, ул. Литовская, д. 2,
Заказ 71. Дата выхода 24.07.2026.

Статьи, опубликованные в журнале
University Therapeutic Journal, рас-
пространяются по лицензии «С указанием
авторства» — Creative Commons Attribution
4.0 License (CC BY 4.0). Пользователи
вправе копировать, распространять в
любом виде и формате в любых целях
и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать
новые произведения) при соблюдении
следующих условий: оформление ссылки
на оригинальную публикацию в журнале
University Therapeutic Journal, указание на
внесение изменений (в случае адаптации).

- Марина Сергеевна Григорович** — д.м.н., доцент, Кировский государственный медицинский университет (г. Киров, Российская Федерация)
- Маргарита Михайловна Гурова** — д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Наталья Николаевна Дехнич** — д.м.н., доцент, Смоленский государственный медицинский университет (г. Смоленск, 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)
- 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. Логина (г. Москва, Российская Федерация)
- Вадим Александрович Зубарев** — к.м.н., доцент, Университет «Реавиз» (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Сергей Витальевич Иванов** — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- 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)
- Николай Юрьевич Коханенко** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Леонид Борисович Лазебник** — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (г. Москва, Россия)
- Марцис Лея** — д.м.н., профессор, Институт клинической и профилактической медицины, Латвийский университет (г. Рига, Латвия)
- Арман Лоусон** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Алла Викторовна Лысенко** — д.б.н., профессор, Южный федеральный университет (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация)
- Зилола Фархадовна Мавлянова** — д.м.н., доцент, Самаркандский государственный медицинский университет (г. Самарканд, Узбекистан)
- Равил Фаткулисламович Махмутов** — д.м.н., Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького (г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация)
- Сабир Насрединович Мехтиев** — д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Валерий Николаевич Минеев** — 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)
- 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)
- Василий Иванович Орел** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский 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 Оспнова** — д.м.н., профессор, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Российская Федерация)
- 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** — академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ, д.м.н., профессор, 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)
- Лариса Владимировна Тарасова** — д.м.н., доцент, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова (г. Чебоксары, Российская Федерация)
- Владимир Николаевич Тимченко** — 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)
- 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 Эйберман** — д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет (г. Саратов, Российская Федерация)

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2026, Volume 8, N 2

Scientific and practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey V. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
St. Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

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

MANAGING EDITOR

Alexander A. Gnutov — Cand. Sci. (Med.),
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

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

Mikhail M. Galagudza — Corresponding member of the RAS,
Dr. Sci. (Med.), Professor, 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 — Corresponding member of the RAS, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Research Institute of Medical Primatology of the RAS
(Sochi, Russian Federation)

Alexandr N. Suvorov — Corresponding member of the RAS,
Dr. Sci. (Med.), Professor, 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)

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

Yasemin H. Balaban — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Hacettepe University, Faculty of Medicine
(Ankara, Türkiye)

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,
Kirov Military Medical Academy
(Saint Petersburg, Russian Federation)

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

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

Peer-reviewed scientific and practical journal University Therapeutic Journal

© SPbSPMU, 2026

**Founded in 2019
in Saint Petersburg.**

ISSN 2713-1912 (Print)

ISSN 2713-1920 (Online)

Issued 4 times a year.

The journal is refereed by RJ VINITI.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:

Federal State Budgetary Educational
Institution of Higher Education

“Saint Petersburg State Pediatric Medical
University” of the Ministry of Health
of the Russian Federation

(Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg
194100 Russian Federation)

NOI Foundation “Healthy Children —
the Future of the Country”

(Address: 31, bldg. 2, apt. 53

Parashyutnaya str., Saint Petersburg
197371 Russian Federation).

The journal is registered by the Federal
Service for Supervision
of Communications,
Information Technology,
and Mass Media
(ROSKOMNADZOR)
PI N FS77-76938
from October 09, 2019

*The Journal is in the **List of the leading
academic journals and publications
of the Supreme Examination Board
(VAK) publishing the results
of doctorate theses**
(Order N 239-r
from 25.05.2022).*

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

Layout project: Titova L.A.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Barysheva A.Yu.

Proof-reader: Krivonosikova K.V.

Layout: Popova Ia.V.

Address for correspondence:

2 Litovskaya str., 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>

Format 60×90/8. Cond.-printed sheets 27,5.
Circulation 100. Distributed for free.
The original layout is made Saint Petersburg
State Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Litovskaya str.,
Saint Petersburg
194100 Russian Federation.
Order 71. Release date 24.07.2026.

“University Therapeutic Journal” is an open
access journal which means that every-
body can read, download, copy, distribute,
print, search, or link to the full texts of
these articles in accordance with Creative
Commons Attribution 4.0 License
(CC BY 4.0).

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)

Natalia N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Smolensk State Medical University (Smolensk, 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)

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)

Vadim A. Zubarev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, University "Reaviz" (Saint Petersburg, Russian Federation)

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

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)

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

Leonid B. Lazebnik — Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

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

Arman Lawson — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

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

Zilola F. Mavlyanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Ravil F. Makhmutov — Dr. Sci. (Med.), M. Gorky Donetsk State Medical University (Donetsk, Donetsk People's Republic, 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)

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)

Vasily I. Orel — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical 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)

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 — Academician of the EA AMS, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Higher School of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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)

Larisa V. Tarasova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov (Cheboksary, Russian Federation)

Vladimir N. Timchenko — 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, Kirov Military Medical Academy (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)

CONTENTS

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Л.М. Makeeva, К.М. Shubina, О.И. Nikitin, Н.В. Теплова, П.О. Bogomolov, И.Г. Nikitin
Патофизиологический паттерн реакции иммунной системы на вирусную инфекцию и вакцинацию при метаболическом синдроме на примере животных моделей 7

ОБЗОРЫ

А.С. Galenko, К.О. Danilova, П.А. Syamtomova, М.А. Delova
История развития средств и методов лечения дислипидемий 19

В.В. Evdokimov, Д.А. Rodichev, К.А. Fomina, Г.В. Arkadieva, Н.Н. Zolotukhin
Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: история открытия, механизм действия, оценка эффективности и безопасности (обзор литературы) 30

А.В. Santimov, С.В. Grechaniy, Г.А. Novik, Н.В. Slizovsky
Педиатрическая психоревматология. Часть I. Нарушения психического здоровья у детей с гипермобильностью суставов и ювенильным идиопатическим артритом 40

Ю.А. Фоминых, Н.Г. Корбесова, Ю.П. Успенский, З.Х. Гулунов, Ф.Ч. Алиева, Е.С. Глущенко
Влияние бариатрической операции на течение беременности и состояние здоровья женщин с ожирением 56

А.И. Khavkin, К.М. Nikolaychuk, К.М. Stavriyani, П.Я. Platonova, М.Ф. Novikova, А.С. Tumas, Е.Е. Vergunova, Д.А. Lukichev, Д.А. Sergeev, Е.В. Krylova
Микробиота носовой полости. Часть 3 68

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.А. Lavrova, Т.Р. Spiridonov, Ю.М. Gomon, Н.Г. Neznanov
Диагностические лабиринты соматоформных расстройств в практике российского здравоохранения 101

EDITORIAL

L.M. Makeeva, K.M. Shubina, O.I. Nikitin, N.V. Teplova, P.O. Bogomolov, I.G. Nikitin
Pathophysiological pattern of immune system response to viral infection and vaccination in metabolic syndrome using animal models as an example 7

REVIEWS

A.S. Galenko, K.O. Danilova, P.A. Syamtomova, M.A. Delova
The history of dislipidemia treatment 19

V.V. Evdokimov, D.A. Rodichev, K.A. Fomina, G.V. Arkadieva, N.N. Zolotukhin
Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: history of discovery, mechanism of action, efficacy and safety assessment (literature review) 30

A.V. Santimov, S.V. Grechaniy, G.A. Novik, N.V. Slizovsky
Pediatric psychorheumatology. Part I. Mental health disorders in children with joint hypermobility and juvenile idiopathic arthritis 40

Yu.A. Fominykh, N.G. Korbesova, Yu.P. Uspenskiy, Z.Kh. Gulunov, F.Ch. Alieva, E.S. Glushchenko
Impact of bariatric surgery on pregnancy course and maternal health in women with obesity 56

A.I. Khavkin, K.M. Nikolaychuk, K.M. Stavriyani, P.Ya. Platonova, M.F. Novikova, A.S. Tumas, E.E. Vergunova, D.A. Lukichev, D.A. Sergeev, E.V. Krylova
Microbiota of the nasal cavity. Part 3 68

ORIGINAL PAPERS

V.A. Lavrova, T.R. Spiridonov, Yu.M. Gomon, N.G. Neznanov
Diagnostic labyrinths of somatoform disorders in Russian healthcare practice 101

<i>Л.В. Сахно, М.О. Ревнова, И.В. Колтунцева, С.В. Баирова, И.М. Гайдук, Т.Ю. Давыдова, Е.В. Каприор, И.Т. Балаян, Т.В. Мишкина, Т.В. Полищук, А.В. Емельянова, К.А. Кузнецова</i>	<i>L.V. Sakhno, M.O. Revnova, I.V. Koltuntseva, S.V. Bairova, I.M. Gaiduk, T.Yu. Davydova, E.V. Kaprior, I.T. Balayan, T.V. Mishkina, T.V. Polishchuk, A.V. Emelyanova, K.A. Kuznetsova</i>
Опыт применения «Дневника здоровья ребенка» как инструмента динамического наблюдения на педиатрическом участке..... 111	Experience in using the “Child health diary” as a tool for dynamic monitoring in paediatric practice..... 111
<i>К.В. Медведев, Д.А. Гусев, В.А. Цинзерлинг, М.А. Протченков, А.Л. Иванов, И.А. Соловьев, Н.Ю. Коханенко, Р.Г. Аванесян, К.Е. Борта, Н.Ю. Семенова</i>	<i>K.V. Medvedev, D.A. Gusev, V.A. Zinserling, M.A. Protchenkov, A.L. Ivanov, I.A. Solovyov, N.Yu. Kohanenko, R.G. Avanesyan, K.E. Borta, N.Yu. Semenova</i>
Модель риска развития гастродуоденального кровотечения у больных COVID-19 с оценкой морфометрических факторов 123	Model for assessing the risk of gastroduodenal bleeding in COVID-19 patients with evaluation of morphometric factors 123
<i>А.М. Сегаль, Ю.П. Успенский, Т.Н. Жигалова, А.В. Калинина</i>	<i>A.M. Segal, Yu.P. Uspenskiy, T.N. Zhigalova, A.V. Kalinina</i>
Основные факторы риска неблагоприятного прогноза при болезни Крона с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта 142	Major risk factors for poor prognosis in Crohn’s disease with upper gastrointestinal involvement..... 142
<i>К.А. Керимханов, А.К. Иорданишвили</i>	<i>K.A. Kerimkhanov, A.K. Iordanishvili</i>
Влияние жевательной эффективности на функцию кишечника у пожилых пациентов 170	The effect of chewing efficiency on intestinal function in elderly patients 170
<i>А.А. Атаева, Д.А. Теплюк, В.Я. Захид, Т.А. Туранкова, С.М. Сороколетов, Ч.С. Павлов</i>	<i>A.A. Ataeva, D.A. Teplyuk, W.Ya. Zahid, T.A. Turankova, S.M. Sorokoletov, Ch.S. Pavlov</i>
Клинические аспекты взаимосвязи диеты, структуры кишечной микробиоты и формирования стеатоза печени..... 176	Clinical aspects of the relationship between diet, gut microbiota composition and development of steatosis hepatis 176
<i>А.С. Подхвятилина, И.Г. Никитин, С.П. Щелькалина</i>	<i>A.S. Podkhvatilina, I.G. Nikitin, S.P. Shchelykalina</i>
Остеосаркопения в разных возрастных группах женщин постменопаузального периода: поперечное исследование..... 192	Age-related differences in osteosarcopenia among postmenopausal women: a cross-sectional study..... 192

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Б.А. Бердичевский, Т.Н. Василькова, Г.В. Зубик, М.А. Корабельников, Д.А. Учаев</i>	<i>B.A. Berdichevsky, T.N. Vasilkova, G.V. Zubik, M.A. Korabelnikov, D.A. Uchaev</i>
ПЭТ/КТ-диагностика острого и хронического пиелонефрита с использованием 3D-реконструкций почечной паренхимы: клинические наблюдения 203	PET/CT diagnosis of acute and chronic pyelonephritis using 3D reconstructions of the renal parenchyma: clinical observations 203
<i>Е.В. Матвиенко, И.Н. Дикарева, Е.А. Балакирева, А.А. Жердева, Л.Н. Восковская</i>	<i>E.V. Matvienko, I.N. Dikareva, E.A. Balakireva, A.A. Zherdeva, L.N. Voskovskaya</i>
Врожденный порок сердца: единственный желудочек и атрезия трикуспидального клапана после операции Фонтена — катамнез 210	Congenital heart disease: single ventricle and tricuspid valve atresia after Fontaine’s operation — catamnesis..... 210

CLINICAL CASE

УДК 616-092-008.9+616.36-003.826+616.98+578.832.1+615.371
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.51.13.001>

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПАТТЕРН РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ И ВАКЦИНАЦИЮ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ НА ПРИМЕРЕ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ

Людмила Михайловна Макеева¹, Ксения Михайловна Шубина¹, Олег Игоревич Никитин^{1, 2},
Наталья Вадимовна Теплова¹, Павел Олегович Богомолов², Игорь Геннадиевич Никитин^{1, 3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129090, г. Москва, пр. Мира, д. 61/2, Российская Федерация

³ АО «Национальная иммунобиологическая компания» государственной корпорации «РОСТЕХ», 127473, г. Москва, 2-й Волконский переулок, д. 10, Российская Федерация

Для цитирования: Макеева Л.М., Шубина К.М., Никитин О.И., Теплова Н.В., Богомолов П.О., Никитин И.Г. Патолофизиологический паттерн реакции иммунной системы на вирусную инфекцию и вакцинацию при метаболическом синдроме на примере животных моделей. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):7–18. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.51.13.001>.

Поступила: 10.02.2026

Одобрена: 25.03.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлены данные о влиянии метаболического синдрома, воссозданного на примере животных моделей, на вирусную инфекцию и результативность вакцинации против ряда инфекционных заболеваний. Частота метаболического синдрома в настоящее время неуклонно растет, обуславливая повышение количества случаев развития острых сердечно-сосудистых событий и патологии печени, вплоть до развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. После пандемии 2009–2011 годов, связанных с вирусом гриппа H1N1, была выявлена высокодостоверная положительная связь между тяжестью течения вирусного заболевания и наличием у пациента метаболического синдрома. Понимание механизмов влияния таких составляющих метаболического синдрома, как дислипидемия, инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, на развитие инфекционного процесса в организме и вакцинацию помогают в поиске новых стратегических решений и их имплементации в практическое здравоохранение в части снижения медико-социального бремени как метаболического синдрома, так и инфекционной патологии, прежде всего гриппа, пневмококковой инфекции и острых респираторных вирусных инфекций. Изученные к сегодняшнему дню аномалии иммунного ответа на вакцинацию и инфекционный процесс на примере животных моделей с метаболическими нарушениями позволяют значительно лучше понять их влияние на течение вирусных инфекций и разработать подходы к повышению эффективности вакцинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, вакцинация, грипп

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

✉ Игорь Геннадиевич Никитин. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.51.13.001>

PATHOPHYSIOLOGICAL PATTERN OF IMMUNE SYSTEM RESPONSE TO VIRAL INFECTION AND VACCINATION IN METABOLIC SYNDROME USING ANIMAL MODELS AS AN EXAMPLE

Lyudmila M. Makeeva¹, Ksenia M. Shubina¹, Oleg I. Nikitin^{1, 2}, Natalya V. Teplova¹, Pavel O. Bogomolov², Igor G. Nikitin^{1, 3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianova str., Moscow, 117513, Russian Federation

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, 61/2 Mira ave., Moscow, 129090, Russian Federation

³ JSC “National Immunobiological Company” of the State Corporation “ROSTEKH”, 10 2nd Volkonsky lane, Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Makeeva L.M., Shubina K.M., Nikitin O.I., Teplova N.V., Bogomolov P.O., Nikitin I.G. Pathophysiological pattern of immune system response to viral infection and vaccination in metabolic syndrome using animal models as an example. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):7–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.51.13.001>.

Received: 10.02.2026

Revised: 25.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. The review presents data on the effect of metabolic syndrome, recreated using the example of animal models on viral infection and the effectiveness of vaccination against a number of infectious diseases. The frequency of metabolic syndrome is currently steadily increasing, leading to an increase in the incidence of acute cardiovascular events and liver pathology, up to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. After the pandemic of 2009–2011 associated with the H1N1 influenza virus, a clear, highly reliable positive relationship was revealed between the severity of the viral disease and the presence of metabolic syndrome in the patient. Understanding the mechanisms of the influence of such components of the metabolic syndrome as hyperlipidemia, insulin resistance, obesity, hypertension, and metabolically associated fatty liver disease on the development of the infectious process in the body and vaccination helps in finding new strategic solutions and their implementation in practical healthcare in terms of reducing the medical and social burden of both metabolic syndrome and infectious pathology, primarily influenza, pneumococcal infection and acute respiratory viral infections. The anomalies of the immune response to vaccination and the infectious process studied so far on the example of animal models with metabolic disorders make it possible to significantly better understand their effect on the course of viral infections and develop approaches to improve the effectiveness of vaccination.

KEYWORDS: metabolic syndrome, metabolic-associated fatty liver disease, influenza, acute respiratory viral infections, vaccination, influenza

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

✉ Igor G. Nikitin. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

© 2026 by the authors

Метаболический синдром (МС) — состояние, сопровождающееся рядом сложных биохимических нарушений гомеостаза организма, характеризующееся длительным хроническим воспалением, дислипидемией (ДЛ), артериальной гипертензией (АГ), инсулинорезистентностью (ИР), высоким общим профиброгенным потенциалом [1]. Современная статистика свидетельствует о неуклонном росте метаболических нарушений среди населения Земли, объединенных общим термином «метаболический синдром». Так, например, частота выявления этой патологии в некоторых географических регионах превышает 30% [1]. По-видимому, каждый из патофизиологических компонентов МС: АГ, ДЛ, ИР, ожирение, хроническое воспаление — вносит свой, особенный «вклад» в нарушение иммунных механизмов на внедрение вируса в организм и эффективность вакцинации. В настоящем обзоре мы хотели бы представить накопившиеся научные и экспериментальные данные, полученные на животных моделях с воспроизведенным МС в части характеристики течения вирусных инфекций и особенностей иммунного ответа на вакцинацию. По нашему мнению, изученные к сегодняшнему дню аномалии иммунного ответа на вакцинацию и инфекционный процесс на примере животных моделей с метаболическими нарушениями позволяют значительно лучше понять их влияние на течение вирусных инфекций и разработать подходы к повышению эффективности вакцинации.

Диагностическими критериями МС является обнаружение трех или более признаков: повышенный уровень липидов крови (липопротеидов низкой плотности и триглицеридов) или нарушение их соотношения, повышенный уровень глюкозы натощак, повышенное артериальное давление и абдоминальное ожирение [2]. Очевидно, что как минимум три диагностические составляющие МС могут встречаться у одного пациента, а часто встречающиеся ИР и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), по-видимому, объединены важнейшим патофизиологическим звеном — хроническим воспалением [2, 3]. Таким образом, МС представляет сегодня значительную медико-социальную проблему для общественных систем здравоохранения с учетом давно доказанного повышенного риска развития в обозначенной популяции сахарного диабета типа 2 (СД2), острого нарушения мозгового кровообращения, внезапной смерти, инфаркта миокарда

и хронической сердечной недостаточности, а также цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3]. В последнее время предметом некоторых исследований и наблюдений стало изучение течения инфекционной (вирусной) патологии и ответ на вакцинацию у пациентов с МС, поскольку практические наблюдения у этих пациентов отчетливо демонстрируют более тяжелое течение инфекционного процесса и значительно худшую результативность вакцинации, например, с использованием противогриппозных или противопневмококковых вакцин [4].

Ожирение и противовирусный иммунитет. Ожирение как аномальное или избыточное накопление жировой ткани в организме является одним из важнейших диагностических критериев МС. Согласно некоторым современным прогностическим эпидемиологическим моделям уровень распространенности ожирения в общей популяции населения Земли к 2030 г. может составить 50% [5, 6]. В настоящее время около 4–5 млн человек ежегодно умирают от причин, непосредственно связанных с ожирением [1, 4]. К началу XXI века исследования ожирения как компонента МС в основном были сосредоточены на влиянии хронического воспаления на выраженность ИР. Однако пандемия гриппозной инфекции H1N1 2009–2010 гг. позволила медицинским работникам и ученым неоспоримо констатировать важнейшую закономерность — ожирение позволяло прогнозировать не только значительно более тяжелое течение вирусной инфекции, но и зачастую фатальный ее исход [7]. Абсолютно та же закономерность прослеживалась и во время недавней пандемии COVID-19-инфекции: ожирение выделено как независимый предиктор тяжелого течения инфекции и ее исхода [4]. В настоящее время проводятся многочисленные научные исследования, результаты которых позволили бы пролить свет на точные механизмы влияния ожирения как на противовирусный иммунитет, так и на эффективность вакцинации. Во многом именно экспериментальные модели на животных позволяют нам подойти к пониманию того, как ожирение влияет на иммунный ответ при внедрении в организм вирусных патогенов.

На сегодняшний день существует несколько моделей животных, которые могут быть использованы для изучения влияния ожирения на многочисленные параметры гомеостаза организма, в том числе и противовирусного иммунитета. Это, например, мыши, страдающие

ожирением, вызванным диетой, или их генетически модифицированные линии с мутацией лептина (*ob/ob* или *Lep^{ob}*) или мутацией его рецептора (*db/db* или *Lep^{db}*). При этом следует подчеркнуть, что обозначенные выше мутации все же значительно реже встречаются у людей, поэтому наиболее точной животной моделью воспроизводимого ожирения является линия мышей с ожирением, вызванным диетой.

Исследования, которые оценивали влияние ожирения на тяжесть вирусного заболевания и антигенспецифические реакции с высокой воспроизводимостью продемонстрировали одну важную закономерность — ожирение определяло длительность персистенции вируса в организме, тяжесть выраженности клинико-биохимических нарушений и скорость элиминации вируса из организма [8]. Основным фактором иммунной дисфункции при ожирении у животных явился значительно деформированный процесс поляризации макрофагов в жировой ткани. Было отмечено, что макрофаги, находящиеся в жировой ткани, являются краеугольным компонентом, определяющим иммунный ответ организма как на внедрение вирусного агента, так и на результативность специфической иммунопрофилактики (вакцинации) [8–10]. Наши представления о типе жировой ткани, ее функции и взаимодействии с другими органами и системами организма в последнее время значительно расширились и позволяют сегодня рассматривать жировую ткань как активно функционирующий орган с многочисленными иммуно- и нейрорегуляторными связями, формирующими сложный механизм гомеостаза организма в целом [11]. В жировой ткани локализовано множество типов клеток, прежде всего лейкоцитов, наиболее важным компонентом которых являются макрофаги жировой ткани; в среднем их популяция составляет 10–12% общего количества тканево-локализованных лейкоцитов. При ожирении их количество может увеличиваться до 45–55%. Предположительный механизм данного феномена можно объяснить тем, что избыточное накопление жира приводит к быстрому увеличению количества адипоцитов, вызывающему воспаление, гипоксию и некроз, что, в свою очередь, привлекает значительно большее количество макрофагов в жировую ткань [12]. Это поддерживает хроническое вялотекущее воспаление, поскольку формируется пул поляризованных M1-макрофагов. В отсутствие ожирения адипоциты жировой ткани нормально секретируют ади-

понектин, который способствует поляризации макрофагов в сторону M2. Считается, что нормальное соотношение M2/M1 должно составлять не менее 1,5–1,7, при ожирении это соотношение составляет 0,8–0,5 [12, 13].

Интересные результаты были продемонстрированы также в исследованиях, оценивающих влияние ожирения на формирование дефектных реакций на интерферон I типа: вирусные патогены, в частности вирусы гриппа и риносинцитиальный вирус, успешно противодействуют полноценному сигнальному пути интерферона I типа в организме хозяина, что способствует поддержанию активной вирусной репликации [14, 15]. Вообще же, исследования взаимосвязи между ожирением и противовирусным иммунитетом в основном были сосредоточены на вирусах с преимущественным поражением респираторного тракта, например, на вирусе гриппа. На животных моделях было продемонстрировано, что ожирение ассоциировалось с более высоким титром вируса в организме, большей длительностью активной репликации вируса, значительно большим содержанием белков хозяина и вируса в бронхоальвеолярном лаваже, что поддерживало повышенную проницаемость альвеоло-капиллярного барьера и вызывало выраженное воспаление, отек и повреждение легочной ткани [15–17]. Кроме того, было показано, что вирусная нагрузка и интенсивность, а также продолжительность вирусной репликации при экспериментальном заражении гриппом животных с ожирением не являются определяющими факторами, оказывающими влияние на исход течения инфекционного процесса. Так, например, было продемонстрировано, что у животных с ожирением смертность и интенсивность воспаления в легких были значительно выше по сравнению с контрольной группой, несмотря на то что в модельной линии животных не было значительно более высоких титров вируса [17]. Потенциально эти разноречивые результаты могут быть связаны с исследованиями, изучавшими экспрессию интерферонов α и β в местах заражения (дыхательные пути мышей с ожирением): было продемонстрировано значительно более низкое содержание их мРНК по сравнению с линией животных без ожирения [15, 17]. Этот тип деформации иммунного ответа у животных с ожирением представляет собой высокий риск на ранних стадиях инфекционного процесса, когда клетки врожденного иммунитета быстро атакуют вирус. При этом выявлен еще один инте-

реснейший феномен, подтверждающий, что ожирение подавляет реакцию на интерферон I типа: у мышей с ожирением были обнаружены отличные варианты вируса от вариантов, циркулирующих у мышей без ожирения. Эти варианты характеризовались быстрой репликацией и высокой вирулентностью [15–17].

Не менее интересными оказались также исследования, которые изучали взаимосвязь ожирения и реактивной напряженности в Т-клеточном звене, а именно Т-клеток памяти. Сегодня нам известен факт, что поскольку Т-клетки памяти, активированные во время первичной инфекции вирусом гриппа, специфичны для внутренних вирусных белков и обычно общие для различных вариантов вируса гриппа, являются эффективным звеном в борьбе с последующим заражением гомологичными штаммами [18]. Однако у мышей с ожирением этот феномен не реализовывался — смертность в этой популяции животных при повторной встрече с аналогичным вариантом вируса была значительно более высокой по сравнению с животными без ожирения. Аналогичные результаты были получены и на моделях животных с ожирением и без при инокуляции сублетальных доз *S. Pneumoniae* [19].

В дополнение к изложенному следует отметить и некоторые работы, изучавшие взаимосвязь ожирения и течения различных вирусных инфекций на смертность животных при заражении вирусами Майаро, Росс-Ривер, чикунгунья, лимфоцитарного хориоменингита: результаты во всех исследованиях были совершенно одинаковыми — ожирение является независимым и значимым предиктором тяжелого течения инфекционного процесса и смертности животных [20].

Отдельно хотелось бы остановиться на связи антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека) с каскадом метаболических нарушений, возникающих в процессе такого лечения. Длительное антиретровирусное лечение не восстанавливает полностью иммунную функцию организма, а скорее приводит к преждевременному «старению» иммунной системы, связанному с постоянной ее гиперактивацией и хроническим воспалением. Неудивительно, что именно в этой популяции пациентов достоверно более часто встречаются такие метаболические нарушения, как МАЖБП, ДЛ, ИР и СД2. Конечно, за последнее время перечень фармакологических препаратов, входящих в линейку антиретровирусных, значительно

расширился и препараты стали обладать существенно меньшими побочными эффектами, однако тенденция более высокой заболеваемости, связанной с метаболическими нарушениями среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, очевидна [21].

Дислипидемия и противовирусный иммунитет. Повышенный уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов — еще один существенный диагностический компонент МС. Холестерин — это стерольное соединение, являющееся важнейшим составляющим элементом целого ряда морфологических структур организма и активных соединений (клеточная стенка, витамины, гормоны и другие). Холестерин в организме представлен в виде липопротеинов, которые состоят из жировой и белковой частей, среди которых существует два главных переносчика: липопротеиды низкой плотности и липопротеиды высокой плотности. Именно липопротеиды низкой плотности ассоциированы с процессами отложения холестерина и его сосудистой имбибиции, в то время как липопротеиды высокой плотности в основном обладают «транспортной» функцией, перенося холестерин из сосудистого русла в печень, где последний подвергается многочисленным химическим превращениям и частично выводится из организма [22]. Триглицериды — наиболее распространенный тип липидов в организме человека, они чрезвычайно важны для процессов депонирования энергии. Современные данные свидетельствуют, что для очень многих вирусов их процесс репликации требует наличие липидного компонента, поэтому вопрос влияния ДЛ на течение вирусных инфекций в этой связи становится совсем не случайным [22].

В настоящее время известно, что многие вирусы нарушают липидный обмен организма-хозяина через экспрессию генов для полноценного процесса своей репликации [23]. Исследования, проведенные с такими вирусами, как вирус гепатита С, вирусы герпетической группы, вирус гриппа А, отчетливо продемонстрировали существенные изменения в метаболизме липидов организма-хозяина после заражения [23]. Практически все вирусы в той или иной степени задействуют пути синтеза холестерина и триглицеридов, жирных кислот в клетках хозяина для организации своей репликации. В некоторых экспериментальных работах было продемонстрировано, что если попытаться заблокировать эти пути (нарушение липидных капель, снижение

уровня триглицеридов, липидных рафтов), то мы получим значительное снижение темпов репликации вируса (данная закономерность была показана на примере вирусов гепатита С, вируса денге, ротавируса и др.) [23, 24].

Многочисленные исследования на животных коррелируют с клиническими наблюдениями, демонстрирующими влияние ДЛ на ускоренную репликацию вируса. Заражение экспериментальных животных вирусами гриппа А, Коксаки В, вирусом гепатита мышей 3-го типа продемонстрировали у животных, находящихся на гиперхолестериновой диете значительно более длительный период репликации и большее количество погибших особей по сравнению с группой, находящейся на нормальном питании, в то время как вирусная нагрузка при этом была даже несколько ниже по сравнению с контрольной группой. При этом также у животных с ДЛ выявлялись и значительно более выраженные морфологические изменения в печени в виде распространенности некроза и выраженной клеточной инфильтрации [25]. Далее было продемонстрировано, что в тканях-мишенях при многих вирусных инфекциях у животных с повышенным уровнем липидов выявлялась повышенная экспрессия генов, регулирующих выработку провоспалительных цитокинов CD4⁺, CD8⁺ клетками, а также дендритными клетками [25].

Обозначенные выше результаты отражают следующую закономерность — ДЛ является важным компонентом паттерна общей деформации иммунного ответа организма на вирусную инфекцию и сопряжена с выраженной тяжестью течения инфекционного процесса, большей смертностью животных, значительной напряженностью клеточных иммунных реакций. Таким образом, возможное устранение ДЛ или мероприятия, направленные на ее минимизацию, могут быть дополнительным инструментом контроля инфекционного процесса.

Инсулинорезистентность и гипергликемия. Хорошо известно, что в норме β-клетки поджелудочной железы вырабатывают инсулин и высвобождают его в системный кровоток для регуляции уровня глюкозы (базальная и стимулированная секреция инсулина). Инсулин — абсолютно необходимый гормон, реализующий свое действие через специфический рецептор, стимулирует поглощение глюкозы клетками организма. Таким образом любое повышение уровня глюкозы в крови стимулирует выработку инсулина. Хронический избыток инсулина в сыворотке крови

может снижать чувствительность периферических тканей к нему, в результате чего развивается гипергликемия, это явление известно сегодня как ИР. Хроническая гиперстимуляция β-клеток приводит к их истощению и повреждению. Нарушение метаболизма глюкозы, при котором на фоне резистентности к инсулину уровень гликемии остается высоким, называется СД2. В последующем постепенно, особенно в случае отсутствия адекватного лечения, процесс приобретает черты инсулинопотребности в результате массовой гибели β-клеток, а клинически заболевание начинает сопровождаться значительным снижением веса, появлением кетоновых тел в моче и развитием сопутствующих инфекций [26].

Влияние гипергликемии на течение вирусных инфекций особенно ярко было продемонстрировано в период пандемии вируса гриппа H1N1 в 2009–2010 гг. и новой коронавирусной инфекции (COVID-19-инфекции): СД2 является независимым и сильным предиктором, определяющим тяжесть течения инфекционного процесса и его клинические исходы. Во многих исследованиях, проведенных ранее на животных моделях, была продемонстрирована высокая тропность к ткани поджелудочной железы таких вирусов, как вирусы герпетической группы, вирус Коксаки 4, реовирусы, вирус энцефаломиокардита; особенно высокую тропность к железистой ткани демонстрируют аденовирусы [27, 28]. Однако, совершенно закономерно, эти инфекции приводили в итоге к гипогликемии и, наверное, в этой связи частые вирусные инфекции можно больше рассматривать как некий фактор, способный определять состояние метаболического здоровья в целом. А что касается течения вирусных инфекций на фоне ИР и клинически очерченного СД2, то на этот счет в литературе также представлены некоторые особенности и закономерности. Так, например, в ряде исследований на животных моделях (мышях) с дефицитом рецепторов к инсулину (состояние практически воспроизводящее модель ИР у человека), было продемонстрировано значительно более тяжелое течение инфекционного процесса; те же закономерности на этой же животной линии были продемонстрированы и в отношении вируса гриппа А [29]. В результате хронической гипергликемии морфологически у животных определялись более тяжелые повреждения легочного эндотелия, выраженное повреждение альвеоло-капиллярного барьера, вызывающего отек легких [29, 30].

Полного понимания механизмов нарушения иммунного ответа в условиях ИР и хронической гипергликемии в настоящее время нет, однако исследования, проведенные *in vitro*, показали, что гипергликемия может видоизменять врожденную противовирусную защиту, подавляя именно ранние реакции на внедрение вируса в организм хозяина. Было показано также, что в условиях гипергликемии деформируется дифференцировка эндотелиальных клеток-предшественников с формированием пула клеток-продуцентов провоспалительных цитокинов; при этом многие провоспалительные цитокины, особенно TNF- α и интерлейкин (ИЛ)-6, снижают чувствительность к инсулину [31, 32].

Артериальная гипертензия и противовирусный иммунитет. Поскольку АГ, с одной стороны, является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире, а с другой стороны — достаточно часто сочетается с ранее описанными компонентами МС, то прослеживаемая корреляция между наличием АГ и нарушением противовирусного иммунитета совсем не является неожиданной. Интересным в этой связи был бы ответ на вопрос — как может влиять АГ на противовирусный иммунитет и имеет ли место такое влияние?

Недавняя пандемия COVID-19-инфекции явилась поводом поиска различных факторов-предикторов ее тяжелого течения, исходов, смертности. Безусловно, очевидным неблагоприятным фактором в этой связи является СД2, наличие сопутствующей сердечной недостаточности, хронических заболеваний легких и, как показано в некоторых работах, МАЖБП [33]. Последующие исследования продемонстрировали, что и АГ также являлась независимым и значимым предиктором, определявшим тяжесть течения COVID-19-инфекции [4, 33].

На животных моделях с АГ была продемонстрирована «заинтересованность» симпатической системы, усиливающая повреждение эндотелиального барьера [33, 34]. Большую роль в реализации этого патогенетического механизма отводят повышенному уровню ангиотензина II, который может активировать симпатическую нервную систему, увеличивая выработку цитокинов; один из активно реагирующих с ангиотензином II рецепторов 1-го типа экспрессируется на Т-популяции лимфоцитов, а взаимодействие активного субстрата с рецептором в этом случае сопряжено со значительной депрессией активации CD8+

Т-клеток и ускорением периода их депопуляции в ответ на стимуляцию антигеном [35].

Вакцинация и метаболический синдром. С учетом изложенных выше данных становится совершенно очевидно, что результативность вакцинации как меры профилактического подхода у лиц с метаболическим синдромом будет существенно отличаться от таковой у пациентов, не имеющих признаков «метаболического нездоровья». Кроме того, в настоящее время вакцинопрофилактика гриппа, пневмококковой инфекции рассматривается как надежный и доказанно высокоэффективный инструмент управления сердечно-сосудистой смертностью, особенно у пожилых пациентов и пациентов с метаболическими нарушениями [36, 37]. В литературе сегодня уже опубликованы некоторые работы, демонстрирующие более низкую эффективность вакцин против COVID-19-инфекции, вирусов гриппа, пневмококковой инфекции прежде всего у людей с избыточной массой тела и особенно с СД2 [38, 39]. В обозначенной популяции лиц была продемонстрирована, например, ведущая роль в дисбалансе экспрессии ИЛ-7 на антиген-специфичных CD8+ Т-лимфоцитах, приводящем к значительному снижению секреции IFN- γ . Эта тенденция была особенно заметна в период повторного попадания вирусного агента в организм модели-хозяина [36–39].

На животных моделях с воспроизведенным МС и присущими ему компонентами в виде избыточной массы тела, гипергликемии, ДЛ и АГ каждый из них вносит весьма специфические изменения, формируя единый патофизиологический паттерн, приводящий к снижению эффективности вакцинации по сравнению с животными без метаболических нарушений. Понимание механизмов подобного рода изменений и констатация этого обстоятельства как факта диктует выработку необходимых практических и научных решений, среди которых следует отметить: продолжение исследований, изучающих особенности противовирусного иммунитета на людях, дальнейшее изучение эффективности вакцинации на пациентах с МС; выработка соответствующей тактики на основе полученных результатов при организации вакцинации в системах общественного здравоохранения.

Таковыми тактическими решениями могли бы стать: приоритизация целевых групп населения (пациенты с МС) для организации массовой вакцинации, например, от гриппа или пневмококковой инфекции, организация

«сопроводительной» терапии, направленной на нормализацию массы тела, артериального давления, ДЛ, углеводного обмена. Подобная тактика очевидно будет оправдана как для повышения результативности первичной вакцинации у пациентов, получающих подобного рода лечение МС (когда, например, перед планируемой заранее вакцинацией в осенне-зимний сезон пациент начинает получать лечение, направленное на коррекцию основных компонентов МС), так и при организации повторных мероприятий вакцинопрофилактики. Кроме того, имеющиеся на сегодняшний день данные о состоянии противовирусного иммунитета у пациентов с МС диктуют необходимость дальнейшего изучения различных подходов к производству и использованию модифицированных вакцин, например, вакцин с адъювантом или вакцин с повышенным содержанием антигена, что, безусловно, должно быть предметом предстоящих научных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Макеева Л.М. — подбор источников литературы; Шубина К.М. — подбор источников литературы, работа с текстом; Никитин О.И. — анализ информации и ее обработка по представленному обзору литературы; Теплова Н.В. — создание структуры статьи и руководство ее написанием; Богомолов П.О. — создание макета статьи и предварительной его структуры, работа с литературными источниками; Никитин И.Г. — формирование идеи и концепции материала, отраженного в статье, окончательная литературная правка текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Makeeva L.M. — selection of literary sources; Shubina K.M. — selection of literary sources, work with the text; Nikitin O.I. — information analysis and its processing based on the presented literature review; Teplova N.V. — creation of the article structure and supervision of its writing; Bogomolov P.O. — creation of the article layout and its preliminary structure, work with literary

sources; Nikitin I.G. — formation of the idea and concept of the material reflected in the article, final literary editing of the text. All authors read and approved the final version before publication.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U. et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17:299–313. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>.
2. Rizvi A.A., Stoian A.P., Rizzo M. Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Novel Therapies. *Int. J Mol Sci*. 2021;22:10038–44. <https://doi.org/10.3390/ijms22181038>.
3. Moller D.E., Keith D. Kaufman. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Annual Review Medicine*. 2005;56:45–62. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104751>.
4. Алиева С.А., Никитин И.Г., Васильева И.В. Клинические особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(2):52–61. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-52-61>.
5. Lin X., Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
7. Citation: Xiao N., Ding Y., Cui B. et al. Navigating obesity: A comprehensive review of epidemiology, pathophysiology, complications and management strategies. *The Innovation Medicine*. 2024;2(3):100090. <https://doi.org/10.59717/j.xinn-med.2024.100090>.
8. Pugliese G., Liccardi A., Graziadio C. et al. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. *Int J Obes*. 2022;46:449–465. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01035-6>.
9. Muscogiuri G., Pugliese G., Laudisio D., Castellucci B., Barrea L., Savastano S., The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. *Obes Rev*. 2021;22(6):e13216. <https://doi.org/10.1111/obr.13216>.
10. Wang M., Min M., Duan H., Mai J. and Liu X. The role of macrophage and adipocyte mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of obesity. *Front Immunol*. 2024;15:1481312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1481312>.

11. Jackson M.B., Ahima R.S. Neuroendocrine and metabolic effects of adipocyte-derived hormones. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(2):143–52. <https://doi.org/10.1042/CS20050243>.
12. Klimcakova E., Roussel B., Kovacova Z., Kovacikova M., Siklova-Vitkova M. et al. Macrophage gene expression is related to obesity and the metabolic syndrome in human subcutaneous fat as well as in visceral fat. *Diabetologia*. 2011;54:876–887. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2014>.
13. Saraf M.K., Shen M., Wankhade U.D. Macrophages Switch: The Fate of Adipose Tissue in Obesity. *MO J Immunol*. 2016;3(6):00109. <https://doi.org/10.15406/moji.2016.03.00109>.
14. Рашидова М.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-А) в генезе ожирения. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6(2). <https://doi.org/10.17513/spno.32339>.
15. Xu W., Pepper D., Sun J., Welsh J., Cui X., Eichacker P.Q. The Effects of Obesity on Outcome in Preclinical Animal Models of Infection and Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obes*. 2020;17:1508764. <https://doi.org/10.1155/2020/1508764>.
16. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.Md. Endothelial Dysfunction in Obesity –Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10:291. <https://doi.org/10.3390/biom10020291>.
17. Iantorno M., Campia U., Di Daniele N., Nistico S., Forleo G.B. et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *Journal of biological regulators & homeostatic agents*. 2014;28(2):169–76.
18. Nguyen T.-Q., Rollon R., Choi Y.-K. Animal Models for Influenza Research: Strengths and Weaknesses. *Viruses*. 2021;13:1011. <https://doi.org/10.3390/v13061011>.
19. Hornung F., Suresh Kumar H.K., Klement L., Reisser Y., Wernike C., Nischang V. et al. High-fat diet impairs microbial metabolite production and aggravates influenza A infection. *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):359. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02367-w>.
20. Hartsoe P., Schaunaman N., Nichols T., Cervantes D, Dawrs S, Holguin F. et al. Obesity Risk Factors Promote Metabolic Reprogramming and Viral Infection in Airways with Type 1 High Inflammation. *Biomolecules*. 2025;26,15(9):1229. <https://doi.org/10.3390/biom15091229>.
21. Panel of Experts from the Metabolic Disorders and Comorbidities Study Group (GEAM); Aids Study Group (GeSIDA); National Aids Plan (PNS). Electronic address: rpolor@msssi.es. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(1):50–55. (English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.06.007>.
22. Shen S., Yang L., Li L., Bai Y., Liu H. Lipid metabolism in mouse embryonic fibroblast cells in response to autophagy induced by nutrient stress. *Anal Chim Acta*. 2018;11(1037):75–86. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.11.005>.
23. Li X., Li L., Tian J., Su R., Sun J., Li Y. et al. SREBP2-dependent lipid droplet formation enhances viral replication and deteriorates lung injury in mice following IAV infection. *Emerg Microbes Infect*. 2025;14(1):2470371. <https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2470371>.
24. Farías M.A., Diethelm-Varela B., Kalergis A.M., González P.A. Interplay between lipid metabolism, lipid droplets and RNA virus replication. *Crit Rev Microbiol*. 2024;50(5):515–539. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2224424>.
25. Eslami A., Ghayourvahdat A., Muhammad F.A., Albadr R.J., Taher W.M., Alwan M. et al. An Overview of the Effects of Exercise on Viral Infection in Obesity: Recent Advances and Potential Mechanisms. *Appl Biochem Biotechnol*. 2026:231–42. <https://doi.org/10.1007/s12010-025-05504-w>.
26. Brown M.R., Matveyenko A.V. It's What and When You Eat: An Overview of Transcriptional and Epigenetic Responses to Dietary Perturbations in Pancreatic Islets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:842603. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.842603>.
27. Friedrich S.K., Lang P.A., Friebus-Kardash J., Duhon V., Bezgovsek J., Lang K.S. Mechanisms of lymphatic system-specific viral replication and its potential role in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):64–73. <https://doi.org/10.1111/cei.13241>.
28. Jeremiah S.S., Moin ASM., Butler A.E. Virus-induced diabetes mellitus: revisiting infection etiology in light of SARS-CoV-2. *Metabolism*. 2024;156:155917. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155917>.
29. Huo C., Zhang S., Zhang S., Wang M., Qi P., Xiao J. et al. Mice with type 1 diabetes exhibit increased susceptibility to influenza A virus. *Microb Pathog*. 2017;113:233–241. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.026>.
30. Reading P.C., Allison J., Crouch E.C., Anders E.M. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? *J Virol*. 1998;72(8):6884–7. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.8.6884-6887.1998>.
31. Daryabor G., Atashzar M.R., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*. 2020;11:1582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>.
32. Asghar A., Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin re-

- sistance. *Cell Immunol.* 2017;315:18–26. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.03.001>.
33. Boutin S., Hildebrand D., Boulant S., Kreuter M., Rüter J., Pallerla S.R. et al. Host factors facilitating SARS-CoV-2 virus infection and replication in the lungs. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(16):5953–5976. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03889-5>.
 34. McQuaid C., Brady M., Deane R. SARS-CoV-2: is there neuroinvasion? *Fluids Barriers CNS.* 2021;18(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00267-y>.
 35. Shuai H., Chan J.F., Hu B., Chai Y., Yuen T.T., Yin F. et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. *Nature.* 2022;603(7902):693–699. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04442-5>.
 36. Buchy P., Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis.* 2020;93:375–387. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.040>.
 37. Nakashima K., Fukushima W. Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1):2328963. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2328963>.
 38. Frasca D., Blomberg B.B. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Vaccination Success. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* 2020;43:86–97. <https://doi.org/10.1159/000504440>.
 39. Geerling E., Hameed M., Weger-Lucarelli J., Pinto A.K. Metabolic syndrome and aberrant immune responses to viral infection and vaccination: Insights from small animal models. *Front Immunol.* 2022;13:1015563. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1015563>.
- ## REFERENCES
1. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U. et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones.* 2018;17:299–313. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>.
 2. Rizvi A.A., Stoian A.P., Rizzo M. Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:10038–44. <https://doi.org/10.3390/ijms22181038>.
 3. Moller D.E., Keith D. Kaufman. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Annual Review Medicine.* 2005;56:45–62. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104751>.
 4. Alieva S.A., Nikitin I.G., Vasilyeva I.V. Clinical features of the course of COVID-19 in hospitalized patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2025;(2):52–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-52-61>.
 5. Lin X., Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
 6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
 7. Citation: Xiao N., Ding Y., Cui B. et al. Navigating obesity: A comprehensive review of epidemiology, pathophysiology, complications and management strategies. *The Innovation Medicine.* 2024;2(3):100090. <https://doi.org/10.59717/j.xinn-med.2024.100090>.
 8. Pugliese G., Liccardi A., Graziadio C. et al. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. *Int J Obes.* 2022;46:449–465. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01035-6>.
 9. Muscogiuri G., Pugliese G., Laudisio D., Castellucci B., Barrea L., Savastano S., The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. *Obes Rev.* 2021;22(6):e13216. <https://doi.org/10.1111/obr.13216>.
 10. Wang M., Min M., Duan H., Mai J. and Liu X. The role of macrophage and adipocyte mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of obesity. *Front Immunol.* 2024;15:1481312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1481312>.
 11. Jackson M.B., Ahima R.S. Neuroendocrine and metabolic effects of adipocyte-derived hormones. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(2):143–52. <https://doi.org/10.1042/CS20050243>.
 12. Klimcakova E., Roussel B., Kovacova Z., Kovacikova M., Siklova-Vitkova M. et al. Macrophage gene expression is related to obesity and the metabolic syndrome in human subcutaneous fat as well as in visceral fat. *Diabetologia.* 2011;54:876–887. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2014>.
 13. Saraf M.K., Shen M., Wankhade U.D. Macrophages Switch: The Fate of Adipose Tissue in Obesity. *MO J Immunol.* 2016;3(6):00109. <https://doi.org/10.15406/moji.2016.03.00109>.
 14. Rashidova M.A., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. The role of some cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, IL-22, TNF- α) in the genesis of obesity. *Modern problems of science and education.* 2022;6(2). (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32339>.
 15. Xu W., Pepper D., Sun J., Welsh J., Cui X., Eichacker P.Q. The Effects of Obesity on Outcome in Preclinical Animal Models of Infection and Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obes.* 2020;17:1508764. <https://doi.org/10.1155/2020/1508764>.
 16. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.Md. Endothelial Dysfunction in Obesity – Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules.* 2020;10:291. <https://doi.org/10.3390/biom10020291>.
 17. Iantorno M., Campia U., Di Daniele N., Nistico S., Forleo G.B. et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents.* 2014;28(2):169–76.
 18. Nguyen T.-Q., Rollon R., Choi Y.-K. Animal Models for Influenza Research: Strengths and Weaknesses.

- ses. *Viruses*. 2021;13:1011. <https://doi.org/10.3390/v13061011>.
19. Hornung F., Suresh Kumar H.K., Klement L., Reisser Y., Wernike C., Nischang V. et al. High-fat diet impairs microbial metabolite production and aggravates influenza A infection. *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):359. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02367-w>.
20. Hartsoe P., Schaunaman N., Nichols T., Cervantes D, Dawrs S, Holguin F. et al. Obesity Risk Factors Promote Metabolic Reprogramming and Viral Infection in Airways with Type 1 High Inflammation. *Biomolecules*. 2025;26,15(9):1229. <https://doi.org/10.3390/biom15091229>.
21. Panel of Experts from the Metabolic Disorders and Comorbidities Study Group (GEAM); Aids Study Group (GeSIDA); National Aids Plan (PNS). Electronic address: rpolor@msssi.es. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(1):50–55. (English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.06.007>.
22. Shen S., Yang L., Li L., Bai Y., Liu H. Lipid metabolism in mouse embryonic fibroblast cells in response to autophagy induced by nutrient stress. *Anal Chim Acta*. 2018;11(1037):75–86. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.11.005>.
23. Li X., Li L., Tian J., Su R., Sun J., Li Y. et al. SREBP2-dependent lipid droplet formation enhances viral replication and deteriorates lung injury in mice following IAV infection. *Emerg Microbes Infect*. 2025;14(1):2470371. <https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2470371>.
24. Farías M.A., Diethelm-Varela B., Kalergis A.M., González P.A. Interplay between lipid metabolism, lipid droplets and RNA virus replication. *Crit Rev Microbiol*. 2024;50(5):515–539. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2224424>.
25. Eslami A., Ghayourvahdat A., Muhammad F.A., Albadr R.J., Taher W.M., Alwan M. et al. An Overview of the Effects of Exercise on Viral Infection in Obesity: Recent Advances and Potential Mechanisms. *Appl Biochem Biotechnol*. 2026;231–42. <https://doi.org/10.1007/s12010-025-05504-w>.
26. Brown M.R., Matveyenko A.V. It's What and When You Eat: An Overview of Transcriptional and Epigenetic Responses to Dietary Perturbations in Pancreatic Islets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:842603. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.842603>.
27. Friedrich S.K., Lang P.A., Friebus-Kardash J., Duhhan V., Bezgovsek J., Lang K.S. Mechanisms of lymphatic system-specific viral replication and its potential role in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):64–73. <https://doi.org/10.1111/cei.13241>.
28. Jeremiah S.S., Moin ASM., Butler A.E. Virus-induced diabetes mellitus: revisiting infection etiology in light of SARS-CoV-2. *Metabolism*. 2024;156:155917. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155917>.
29. Huo C., Zhang S., Zhang S., Wang M., Qi P., Xiao J. et al. Mice with type 1 diabetes exhibit increased susceptibility to influenza A virus. *Microb Pathog*. 2017;113:233–241. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.026>.
30. Reading P.C., Allison J., Crouch E.C., Anders E.M. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? *J Virol*. 1998;72(8):6884–7. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.8.6884-6887.1998>.
31. Daryabor G., Atashzar M.R., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*. 2020;11:1582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>.
32. Asghar A., Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol*. 2017;315:18–26. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.03.001>.
33. Boutin S., Hildebrand D., Boulant S., Kreuter M., Rüter J., Pallerla S.R. et al. Host factors facilitating SARS-CoV-2 virus infection and replication in the lungs. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(16):5953–5976. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03889-5>.
34. McQuaid C., Brady M., Deane R. SARS-CoV-2: is there neuroinvasion? *Fluids Barriers CNS*. 2021;18(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00267-y>.
35. Shuai H., Chan J.F., Hu B., Chai Y., Yuen T.T., Yin F. et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. *Nature*. 2022;603(7902):693–699. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04442-5>.
36. Buchy P., Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis*. 2020;93:375–387. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.040>.
37. Nakashima K., Fukushima W. Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2328963. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2328963>.
38. Frasca D., Blomberg B.B. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Vaccination Success. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2020;43:86–97. <https://doi.org/10.1159/000504440>.
39. Geerling E., Hameed M., Weger-Lucarelli J., Pinto A.K. Metabolic syndrome and aberrant immune responses to viral infection and vaccination: Insights from small animal models. *Front Immunol*. 2022;13:1015563. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1015563>.

ОБ АВТОРАХ

Людмила Михайловна Макеева — ассистент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, член рабочей группы «Метаболическое здоровье». E-mail: mila-mm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0755-4869>

Ксения Михайловна Шубина — аспирант кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины. E-mail: ksu644@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-2444-8251>

Олег Игоревич Никитин — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. E-mail: olegnikitin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2373-4157>

Наталья Вадимовна Теплова — заведующая кафедрой клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>; SPIN: 9056-1948

Павел Олегович Богомолов — руководитель центра гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. E-mail: bogomolov.po@ums-03.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>; SPIN: 7261-9960

✉ **Игорь Геннадиевич Никитин** — заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; SPIN: 3595-1990

AUTHORS' INFO

Lyudmila M. Makeeva — Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy, Academician G.I. Storozhakov of the Institute of Clinical Medicine, member of the “Metabolic Health” working group. E-mail: mila-mm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0755-4869>

Ksenia M. Shubina — postgraduate student at the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov of the Institute of Clinical Medicine. E-mail: ksu644@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-2444-8251>

Oleg I. Nikitin — Assistant Professor at the Y.B. Belousov Department of Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olegnikitin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2373-4157>

Natalya V. Teplova — Head of the Y.B. Belousov Department of Clinical Pharmacology at the Institute of Clinical Medicine. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>; SPIN: 9056-1948

Pavel O. Bogomolov — Head of the Center of Hepatology, Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky. E-mail: bogomolov.po@ums-03.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>; SPIN: 7261-9960

✉ **Igor G. Nikitin** — Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov of the Institute of Clinical Medicine, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; SPIN: 3595-1990

УДК 616-008.9-008.6+616.13-002.2+616-085(091)
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.23.44.002>

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Андрей Сергеевич Галенко¹, Кристина Олеговна Данилова¹,
Полина Александровна Сямтомова¹, Мария Алексеевна Делова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Городская Мариинская больница, 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Для цитирования: Галенко А.С., Данилова К.О., Сямтомова П.А., Делова М.А. История развития средств и методов лечения дислипидемий. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):19–29. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.23.44.002>.

Поступила: 02.02.2025

Одобрена: 25.04.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. О клинической значимости атерогенной дислипидемии стало известно в начале прошлого века, тогда же были предложены и первые способы ее лечения. Взгляды о необходимости и коррекции и предлагавшиеся для этого методы и средства прошли долгий эволюционный путь от простейших диетических методов снижения уровня холестерина до новейших достижений генной инженерии. В нашей работе мы постарались кратко проследить исторический путь развития средств лечения атерогенных дислипидемий от начала прошлого века до настоящего времени, особый акцент уделив перспективным методам терапии, основанным на методах генной инженерии с использованием малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (миРНК). В хронологической последовательности изложены факты, касающиеся открытия наиболее важных с точки зрения истории и современности гиполипидемических препаратов с кратким описанием механизмов их действия: никотиновой кислоты и ее производных, фибратов, статинов, эзетемиба, холестирамина, кумабов, а также уже ранее упомянутых препаратов, основанных на методах генной инженерии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атерогенная дислипидемия, история методов лечения, малые интерферирующие РНК, генная инженерия, никотиновая кислота, эзетемиб, статины, фибраты, холестирамин, эволокумаб

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

✉ Андрей Сергеевич Галенко. E-mail: asgalenko@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.23.44.002>

THE HISTORY OF DISLIPIDEMIA TREATMENT

Andrey S. Galenko¹, Kristina O. Danilova¹, Polina A. Syamtomova¹, Marya A. Delova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny ave., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation

For citation: Galenko A.S., Danilova K.O., Syamtomova P.A., Delova M.A. The history of dislipidemia treatment. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):19–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.23.44.002>.

Received: 02.02.2025

Revised: 25.04.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. The clinical significance of atherogenic dyslipidemia had known at the beginning of the XX century, and initial methods of its treatment were proposed at the same time. Points of view on the need for correction and the methods and means proposed for this have undergone a long evolutionary path, from dietary methods of lowering cholesterol to the latest advances in genetic engineering. In the article, we have attempted to briefly trace the historical development of treatments for atherogenic dyslipidemias from the beginning of the XX century to the present day, with a particular focus on promising therapies based on genetic engineering methods using small interfering ribonucleic acids (siRNAs). The facts concerning the discovery of the most important hypolipidemic drugs from a historical and modern perspective are presented in chronological order, with a brief description of the mechanisms of their action: nicotinic acid and its derivatives, fibrates, statins, ezetimibe, cholestyramine, cumabs, as well as previously mentioned drugs based on genetic engineering.

KEYWORDS: atherogenic dyslipidemia, history of treatment methods, small interfering RNAs, genetic engineering, nicotinic acid, ezetemib, statins, fibrates, cholestyramine, evolocumab

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

✉ Andrey S. Galenko. E-mail: asgalenko@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на несомненный прогресс в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, достигнутый в последние четверть века, данная группа болезней все еще остается ведущей причиной смертности во всем мире. При этом основной составляющей в структуре сердечно-сосудистой патологии являются заболевания, патогенетически связанные с атеросклерозом.

Атерогенные дислипидемии являются краеугольным камнем атерогенеза и важнейшим фактором прогрессирования атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. И поэтому излишне повторять, насколько актуальными являлись и являются методы и средства коррекции дислипидемий в первичной и вторичной профилактике ассоциированных с атеросклерозом заболеваний.

В нашей работе мы хотим осветить долгий эволюционный путь, от элементарных диетических рекомендаций до новейших препаратов, основанных на применении микро-РНК и таргетно действующих на основные звенья синтеза ферментов, участвующих в обмене липопротеидов в ядре клетки.

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП — АЛИМЕНТАРНАЯ ТЕОРИЯ АТЕРОГЕНЕЗА

По словам академика Евгения Ивановича Чазова: «История изучения атеросклероза — это история творчества нескольких поколений врачей и ученых. Труд десятков, сотен исследователей «по камешкам», как фундамент здания, формировал истину о механизмах развития и лечения атеросклероза» [1].

Швейцарский анатом Альбрехт фон Галлер при исследовании сосудов обнаружил их атеросклеротическое поражение, которое он назвал атеромой (от греческого *athere* — каша). В 1833 году Жан-Фредерик Лобштейн в своем «Трактате о патологической анатомии» называл артериосклерозом любые поражения сосудов, приводящие к увеличению их жесткости. Термин «атеросклероз» ввел в медицину Феликс Маршан в 1904 году. Он подчеркнул, что в ряде случаев уплотнение стенки сосуда и его закупорка вызваны накоплением липидного кашицеобразного материала в стенке сосуда [2].

Пионерами в этой области научного поиска можно считать знаменитого российского ученого академика Николая Николаевича Аничкова и его несколько менее известного

коллегу профессора Семена Сергеевича Халатова. Первые результаты своих исследований атеросклероза Н.Н. Аничков совместно с С.С. Халатовым представили более 100 лет назад (в 1912 г.) на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге. Идея о том, что виной всему является избыток питательных веществ в пище, явилась поистине революционной. В последующем была доказана связь между уровнем холестерина и сердечно-сосудистой смертностью как финальным проявлением атеросклероза [3].

В работах Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова были изучены морфологические изменения коронарных артерий при атеросклерозе, показана возможность полной регрессии липидных пятен у кроликов с экспериментальным атеросклерозом, доказана причастность моноцитов к образованию липидного пятна. Благодаря их идеям и работам атеросклероз стал самостоятельной нозологической единицей [4].

ПЕРВЫЕ СРЕДСТВА ФАРМАКОТЕРАПИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Никотиновая кислота (НК) является старейшим из лекарственных средств, предложенных для коррекции дислипидемии. Гиполипидемический эффект высоких доз НК был открыт еще в середине XX века. В 1955 году канадский патологоанатом R. Altschul обнаружил, что НК в дозе 1 г/сут снижает концентрацию общего холестерина (ОХС) в плазме у кроликов и препятствует развитию атероматоза [5].

Уже через год после этой публикации W. Parsons Jr. и соавт. из американской клиники Мейо сообщили о применении НК в дозе 3 г/сут у семи пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Через 12 недель лечения было отмечено снижение ОХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 16%, а отношение ХС ЛПНП к ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снизилось с 9,0 до 5,6.

Несмотря на многие достоинства, НК не нашла широкого применения в клинической практике. Это связано с тем, что прием НК в высоких дозах зачастую сопровождается побочными явлениями. Основным побочным эффектом при применении кристаллической формы НК является ее плохая переносимость, связанная с «приливами» и гиперемией кожных покровов. В больших дозах НК уменьшает экскрецию мочевой кислоты и может спровоцировать приступ подагры (5–10%

пациентов), ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с сахарным диабетом (в 10% случаев). Миопатия при приеме НК встречается редко и главным образом при комбинации со статинами и фибратами [6].

Однако наиболее грозным, хотя и достаточно редким осложнением, является развитие печеночной недостаточности, которая проявляется резким снижением уровня ХС, выраженным повышением уровня печеночных ферментов и, зачастую, развитием печеночной комы. Оценке безопасности и эффективности терапии НК были посвящены крупные исследования SEACOAST (Safety and Efficacy of a combination of Extended Release Niacin and Simvastatin trial) и OCEAN (Open label Evaluation of the safety and Efficacy of a combination of Niacin ER and Simvastatin) [7, 8].

Тредантив — это комбинированный препарат, содержащий НК и ларопипрант. Второй компонент препарата, ларопипрант, не влияет на уровень липидов, но предотвращает сопровождающие прием НК «приливы» крови к коже головы, шеи и верхней части туловища.

3 июля 2008 года Европейская комиссия выдала компании Merck Sharp & Dohme Ltd. разрешение на продажу препарата Tredaptive, действительное на всей территории Европейского Союза. В России данное лекарство было зарегистрировано в ноябре 2011 года, но сейчас временно недоступно [9].

Фибраты. К этой группе относятся такие препараты, как: Клофибрат, Фенофибрат, Безафибрат, Гемфиброзил, Ципрофибрат.

Их действие основано на снижении синтеза липидов в организме. Несмотря на то что фибраты используются в клинической практике как минимум с 1962 года, механизм их действия оставался невыясненным до 1990-х годов, когда было обнаружено, что препараты данной группы воздействуют на рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs), в особенности PPAR α . PPARs — это класс внутриклеточных рецепторов, которые регулируют углеводный и липидный обмен и дифференциацию жировой ткани [10].

Клофибрат особенно активно воздействует на фракцию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатую триглицеридами. Сывороточный ХС может быть снижен, особенно у тех пациентов, у которых повышение уровня ХС обусловлено наличием липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) при дислипидемии III типа.

Снижение триглицеридов (ТГ) у некоторых пациентов, получавших клофибрат, или некоторые из его химических и/или клинических аналогов, может быть связано с повышением уровня ХС ЛПНП. Повышение уровня ХС ЛПНП наблюдалось у пациентов, чей ХС изначально нормальный.

Исследования на животных показывают, что клофибрат прерывает биосинтез ХС до образования мевалоната. Это противопоказано пациентам с клинически значимой печеночной или почечной дисфункцией, может приводить к камнеобразованию в желчном пузыре. Также он противопоказан пациентам с первичным билиарным циррозом, так как в этих случаях может повысить и без того высокий уровень ХС [11].

Секвестранты желчных кислот. Их действие подобно действию ионообменных смол — они связывают желчные кислоты в кишечнике и выводят их со стулом. А поскольку желчные кислоты — это продукт обмена ХС и жиров, то тем самым снижается их концентрация в крови. К секвестрантам желчных кислот относятся холестид и холестирамин.

Холестирамин начал использоваться со второй половины 1950-х годов. Данные препараты неприятны на вкус, поэтому, как правило, рекомендуется запивать их соком или супом. При применении секвестрантов желчных кислот могут быть запоры, метеоризм и другие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Также они могут нарушать всасывание других лекарств, поэтому время их приема следует разнести — принимать за 1 час или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот. Холестирамин длительное время применялся в качестве гиполипидемического препарата, однако его меньшая эффективность, чем препаратов из группы статинов, а также плохая переносимость пациентами привели к существенному уменьшению его применения, а в ряде стран, включая Россию, практически к полному прекращению его использования [12].

ЭПОХА СТАТИНОВ

Статины были синтезированы в Японии в конце 60-х годов прошлого века. Работая исследователем в компании Sankyo, в 1973 году Akira Endo открыл мевастатин, ставший первым представителем нового класса препаратов, в настоящее время известных под названием «статины». Изначально их выделяли из

разных видов плесени как антибиотики, потому что помимо своего, как казалось поначалу — побочного, гиполипидемического эффекта (снижение уровня ХС крови у разных животных), мевастатин оказывал антибактериальное действие.

В 1979 году Endo также открыл монаколин К, известный сегодня как ловастатин. За свою карьеру Akira Endo был удостоен премий Хайнриха Виланда, Ласкера–Дебейки, Гайрднера, а также золотой медали Европейского общества кардиологов за выдающиеся достижения в области медицины. В 2012 году он был внесен в Национальный зал славы изобретателей Соединенных Штатов Америки (США) [13].

Группа британских ученых из лаборатории Beecham, занимаясь поисками антибиотиков, независимо от Endo и практически в одно и то же время с ним выявили соединение под рабочим названием ML-2368 из несколько другой плесени. Они назвали это соединение «компактин». Но поскольку работники компании были узко ориентированы на антибиотики, а препарат с этой точки зрения оказался практически неэффективным, то все дальнейшие исследования с ним были прекращены. Только после того, как Endo обнародовал данные своих исследований о гиполипидемическом эффекте ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, они поняли, какое сокровище было у них в руках [14].

И по сегодняшний день статины являются наиболее эффективными препаратами для снижения уровня липидов и смертности у пациентов с патологией коронарной системы [15]. Они значительно снижают частоту развития атеросклероза как в условиях первичной, так и вторичной профилактики. В Российской Федерации представлены (в порядке убывания гиполипидемического эффекта) розувастатин в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг, аторвастатин — 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут, питавастатин — 1, 2 и 4 мг, симвастатин — 10, 20 и 40 мг. Максимальное снижение ХС ЛПНП на 50–55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина [16].

ЭЗЕТИМИБ КАК АЛЬТЕРНАТИВА СТАТИНАМ

Эзетимиб как препарат для снижения уровня холестерина появился в 2005 году. Его способность уменьшать захват холестерина из просвета кишечника была обнаружена при поисках ингибитора, влияющего на образова-

ние эфиров холестерина фермента ацетил-КоА-ацилтрансферазы (АКАТ) [17, 18].

Эзетимиб стал известен широкому кругу практических врачей после завершения исследования SHARP. В рамках проекта пациенты с хронической болезнью почек, которые нуждались либо не нуждались в гемодиализе, были рандомизированы на две группы: эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 20 мг/сут в сравнении с плацебо. Спустя 5 лет от начала проекта в группе активного лечения было отмечено значимое относительное снижение (на 17%) риска больших атеросклеротических событий [19].

В 2015 году исследование IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) определило роль эзетимиба как важного компонента лечения пациентов, у которых не удалось с помощью монотерапии статином в высокой дозе добиться целевого уровня ХС ЛПНП [20].

НОВЕЙШИЕ ПРЕПАРАТЫ

Эволокумаб. Несмотря на доказанную эффективность статинов, один лишь их прием далеко не всегда позволяет достичь целевых значений концентрации ХС ЛПНП, особенно у пациентов групп очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска. Как правило, с вышеуказанной проблемой сталкиваются пациенты с непереносимостью статинов или пациенты с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Таким образом, сохраняется потребность в дополнительных эффективных средствах, обеспечивающих снижение концентрации ХС ЛПНП.

Эволокумаб — первый зарегистрированный в мире и в Российской Федерации (под торговым названием Репата) представитель нового класса: ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин-кексина 9-го типа (PCSK 9). Данный препарат представляет собой моноклональное антитело, ингибирующее фермент PCSK9, который связывается с рецепторами ЛПНП в печени и нарушает их нормальную рециркуляцию за счет усиленного разрушения. В исследованиях III фазы было показано, что эволокумаб, вводимый подкожно, при использовании в монотерапии или при добавлении к статинам, обеспечивает значительное дополнительное снижение уровней ХС ЛПНП (до –75%), липопротеида (а) (до –36%) и ТГ (до –30%) [21].

В исследовании LAPLACE-2 изучалась эффективность эволокумаба (140 мг подкожно,

каждые 2 недели) при его добавлении к терапии аторвастатином, розувастатином или симвастатином, которые применялись в разных по интенсивности режимах дозирования. Было показано, что в комбинации со статинами эволокумаб дополнительно снижает ХС ЛПНП до 75% по сравнению с терапией только статинами. При этом до 94% пациентов, получавших эволокумаб, достигали уровня ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л [22].

В исследовании GAUSS-2 эволокумаб (140 мг подкожно, каждые 2 недели) назначали пациентам с непереносимостью статинов и в качестве активного контроля применяли эзетимиб. Было показано, что назначение эволокумаба приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 56%, тогда как эзетимиба — только на 19% [23].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Значительное число белков, закодированных в геноме человека, не поддаются воздействию стандартных средств для лечения. Открытие в 2001 году механизма РНК-интерференции, за которое американские генетики Craig Mello и Andrew Fayer получили Нобелевскую премию в 2006 году, позволило

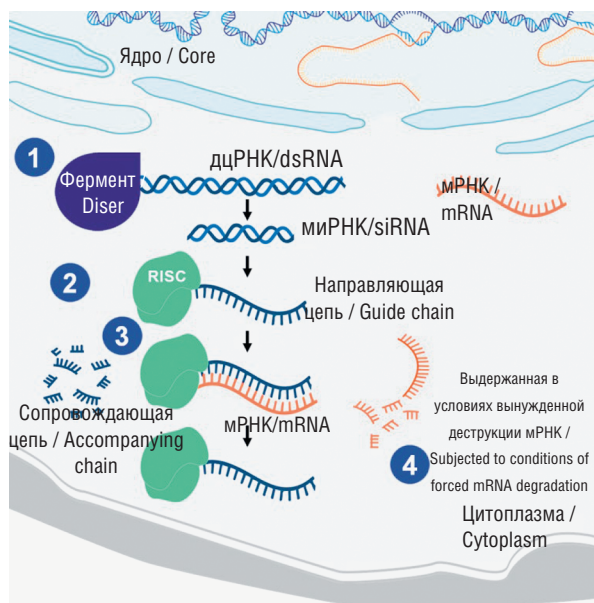


Рис. 1. Процесс интерференции рибонуклеиновой кислоты (РНК-интерференции): дцРНК — длинные двухцепочечные РНК, миРНК — малые интерферирующие РНК, мРНК — матричная РНК [22]

Fig. 1. The process of Ribonucleic acid interference (RNAi): dsRNA — double-stranded RNA, siRNA — small interfering RNA, mRNA — messenger RNA [22]

разработать инновационный класс РНК-таргетных препаратов (рис. 1). Их эффект подобен истинному снижению экспрессии генов. Теоретически они могут воздействовать на любую генетическую мишень.

На сегодняшний день различают два основных типа РНК-таргетных препаратов — антисмысловой олигонуклеотид (АСО) и миРНК.

РНК-интерференция — это естественный клеточный процесс, который подавляет экспрессию гена, способствуя деградации молекул матричной РНК (мРНК) с определенной последовательностью, и контролирует синтез белка (рис. 1) [24]:

- Длинные двухцепочечные РНК (дцРНК) — транскрибированные или экзогенные — опосредуют мощное и специфичное подавление экспрессии генов. Они разрезаются ферментами Dicer (один из видов РНКазы) в цитоплазме до миРНК. На разрезанную миРНК воздействует РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RISC).
- Фермент в составе комплекса RISC Argonaute-2 разрезает и расщепляет сопровождающую цепь миРНК.
- Направляющая цепь направляет RISC к таргетной мРНК с помощью комплементарного спаривания оснований.
- Белок Argonaute-2 в составе комплекса RISC разрезает таргетную мРНК и препятствует трансляции и синтезу белка.

Препараты на основе РНК-интерференции задействуют ее естественный биологический путь для регуляции экспрессии определенных генов. Разработка РНК-препаратов фокусируется на подавлении экспрессии гена с помощью коротких синтетических некодирующих РНК (нкРНК), в том числе малых интерферирующих РНК (миРНК), для регуляции и/или выключения таргетных генов.

Существует несколько вариантов действия АСО (рис. 2):

- РНКазы H1 присутствуют в большинстве клеток и обеспечивает расщепление РНК в гетеродуплексе РНК–ДНК. Это приводит к избирательному расщеплению цепочек РНК, в то время как синтетическая цепь ДНК остается интактной и связывается с таргетной мРНК. Нокдаун таргетной мРНК в конечном счете снижает синтез белка, вызывающего заболевание.
- АСО может вызывать пространственное блокирование таргетной РНК, предотвращая ее фиксацию рибосомой, тем

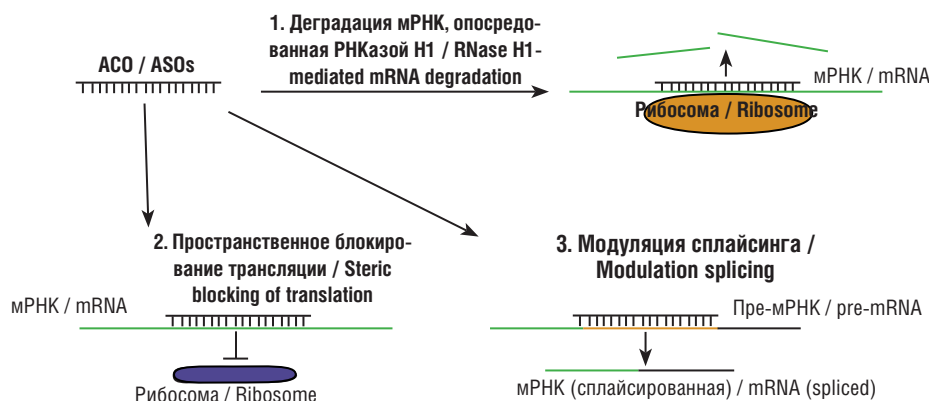


Рис. 2. Механизм действия антисмысловых олигонуклеотидов (ACO): мРНК — матричная РНК, пре-мРНК — предшественник мРНК, РНКазы — рибонуклеазы [22]

Fig. 2. Mechanisms of activity of antisense oligonucleotides (ASOs): mRNA — messenger RNA, pre-mRNA — precursor mRNA, RNase — ribonuclease [22]

самым нарушая синтез определенного белка.

- Модуляция сплайсинга. АСО могут связываться с некодирующими последовательностями пре-мРНК и изменять ее сплайсинг.

С помощью миРНК удается таргетно и эффективно воздействовать на результат экспрессии гена: синтез конечного продукта снижается на 99%. МиРНК содержит нуклеотидные последовательности, комплементарные мРНК, транскрибирующей целевой ген. Таким образом, воздействуя на путь эндогенной РНК-интерференции, удается подвергнуть деградацию определенную мРНК.

При использовании АСО и миРНК, сопряженных с GalNac, показатели активности повышались при значительно более низких концентрациях в плазме крови. GalNac — это высокоаффинный лиганд асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR), который способствует таргетной доставке в гепатоциты. Метод отличается исключительной стабильностью и продолжительным эффектом [24, 25].

Инклизаран — новый гиполипидемический препарат, ингибирующий синтез белка PCSK9 с помощью охарактеризованного выше процесса РНК-интерференции. Инклизаран представляет собой двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой GalNac — лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами. Попадая в гепатоциты, инклизаран вызывает расщепление матричной РНК и соответствующее снижение синтеза белка PCSK9. В свою очередь это приводит к усилению захвата циркулирующих ЛПНП специфическими рецепто-

рами гепатоцитов и, соответственно, к снижению их концентрации в крови.

Эффективность и безопасность применения инклизарана для снижения концентрации ХС ЛПНП в крови и влияния на риск развития клинических осложнений атеросклероза изучаются в рамках программы ORION, включающей большое число клинических исследований. По результатам выполнения программы в настоящее время показано, что инклизаран эффективно снижает уровень ХС ЛПНП и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие клинически значимых неблагоприятных реакций. Важным преимуществом инклизарана по сравнению с другими гиполипидемическими препаратами является режим его введения — 2 раза в год, позволяющий значительно повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность гиполипидемической терапии.

В декабре 2020 года инклизаран был разрешен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [26].

При анализе липидснижающего эффекта инклизарана у обследуемых больных атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3) было установлено, что уровень ХС ЛПНП достоверно снизился с $2,53 \pm 0,10$ ммоль/л до $1,10 \pm 0,08$ ммоль/л (на 56,5%), $p < 0,0001$, при этом целевое значение ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л достигли 77,5% обследуемых [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие клинической медицины невозможно представить в отрыве от прогресса

наук фундаментальных: химии и биохимии, фармакологии, токсикологии, генетики, молекулярной биологии и других. Немногим более чем за 100 лет средства и методы коррекции дислипидемии прошли огромную дистанцию — от диетических рекомендаций до новейших препаратов, влияющих на структуру генетического материала клеток. Таким образом, сегодня в руках клинициста имеются мощнейшие средства коррекции дислипидемии, позволяющие снижать исходные уровни атерогенных липопротеидов более чем на 90%. В перспективе внедрение в широкую клиническую практику передовых гиполипидемических препаратов, таких как инклизиран, позволит вывести на новый качественный уровень эффективность первичной и вторичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Галенко А.С. — определение концепции, работа с данными, просмотр и редактирование рукописи; Сямтомова П.А. — определение концепции, визуализация, написание черновика рукописи; Данилова К.О. — определение концепции, визуализация, написание черновика рукописи; Делова М.А. — определение концепции, визуализация, написание черновика рукописи. 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.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Galenko A.S. — concept definition, data processing, revision and editing of the manuscript; Syamtomova P.A. — concept definition, visualization, writing of the manuscript draft; Danilova K.O. — concept definition, visualization, writing of the manuscript draft; Delova M.A. — concept definition, visualization, writing of the manuscript draft. 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 the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ощепкова Е.В. Вклад академика Е.И. Чазова в кардиологию. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):8–10. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000292>.
2. Minelli S., Minelli P., Montinari M.R. Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2020;13: 621–633. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S254016>.
3. Ващенко И.С., Чеботарева Е.Г. Вклад Н.Н. Аничкова в создание холестериновой модели атеросклероза. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2012;2(11):844.
4. Anitschkow N. Experimental Arteriosclerosis in Animals. In: Cowdry E.V., Ed., *Arteriosclerosis: A Survey of the Problem*, McMillan, New York. 1933;1967:271–322.
5. Altschul R., Hoffer A., Steven J.D. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem Biophys*. 1955;54(2):558–559. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(55\)90070-9](https://doi.org/10.1016/0003-9861(55)90070-9).
6. Трухачева Е.П., Ежов М.В. Ценность никотиновой кислоты в современной кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(3):365–370. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-3-365-370>.
7. Sanford M., Curran M.P. Niacin extended-release/simvastatin. *Drugs*. 2008;68(16):2373–2386. <https://doi.org/10.2165/0003495-200868160-00008>.
8. Karas R.H., Kashyap M.L., Knopp R.H., Keller L.H., Bajorunas D.R., Davidson M.H. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(2):69–81. <https://doi.org/10.2165/00129784-200808020-00001>.
9. Sharpe P. Paradoxical decrease in serum high-density lipoprotein cholesterol with Tredaptive (m/r nicotinic acid 1 g and laropiprant 20 mg). *Annals of clinical biochemistry*. 2011;48(6):58–585. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011081>.
10. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Место фенофибрат в профилактике и лечении атеросклероза: современное состояние вопроса. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;3:24–28.
11. Keen H., Lewis B., Miller N.E., Wynn V. Clofibrate and hyperlipidemia. *The Lancet*. 1980;2(8206):1241. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92493-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92493-9).
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5997, Cholesterol. 2025. Retrieved August 23, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol>.

13. Сергиенко И.В. История появления статинов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-202-207>.
14. Сусеков А.В. Статины в практике терапевта. *Consilium Medicum*. 2024;26(10):641–648. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.10.202995>.
15. Разгоняева А.Е., Евдокимова Н.В. Дислипидемия как фактор риска артериальной гипертензии при ожирении у детей. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(1):49–57. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.99.98.004>.
16. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российская ассоциация эндокринологов и др. 2023. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/нарушения-липидного-обмена-кп-рф-2023/17560?ysclid=mo8pbtckxos556447551>
17. Лякишев А.А., Семенова А.Е., Миклишанская С. В. Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010;(1):15–19.
18. Зотов Д.Д., Сизов А.В., Дзеранова Н.Я., Соусова Я.В. Оценка адекватности гиполипидемической терапии у пациентов с крайне высокими сердечно-сосудистыми рисками в условиях реальной амбулаторной практики. Актуальные вопросы в практике врача-терапевта. Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию профессора Г.И. Дорофеева. СПб.; 2022:52–55.
19. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785–794.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.012>.
20. Giugliano R.P., Cannon C.P., Blazing M.A., Nicolau J.C., Corbalán R., Špinar J. et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571–1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>.
21. Коновалов Г.А., Бажан С.С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;2(13). <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2017-00025>.
22. Hassan M., Yacoub M. GAUSS-2, RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, DESCARTES, and TESLA Part B: PCSK9 inhibitors gain momentum. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(4):360–366. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.49>.
23. Cho L., Rocco M., Colquhoun D., Sullivan D., Rosen-son R.S., Dent R. et al. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(3):297–304. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6655-4>.
24. Crooke S.T., Witztum J.L., Bennett C.F., Baker B.F. RNA-Targeted Therapeutics. *Cell metabolism*. 2018;27(4):714–739. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.004>.
25. Hossaini Nasr S., Huang X. Nanotechnology for Targeted Therapy of Atherosclerosis. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:755569. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.755569>.
26. Сумароков А.Б. Инклисиран — липид-снижающий препарат, использующий метод РНК-терапии. Гиполипидемический потенциал. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):32–37. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704132>.
27. Сапина А.И., Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г., Безымянный А.С., Васильева Е.Ю. Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклисиран в Московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):62–67. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5687>.

REFERENCES

1. Oschepkova E.V. Academician E.I. Chazov's contribution to cardiology. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(6):8–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000292>.
2. Minelli S., Minelli P., Montinari M.R. Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2020;13: 621–633. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S254016>.
3. Vaschenko I.S., Chebotareva E.G. The contribution of N. N. Anichkov's to the creation of the cholesterol model of atherosclerosis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012;2(11):844. (In Russ.).
4. Anitschkow N. Experimental Arteriosclerosis in Animals. In: Cowdry, E.V., Ed., *Arteriosclerosis: A Survey of the Problem*, McMillan, New York. 1933;1967:271–322.
5. Altschul R., Hoffer A., Steven J.D. The effect of nicotinic acid on serum cholesterol in humans. *Arch Biochem Biophys*. 1955;54(2):558–559. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(55\)90070-9](https://doi.org/10.1016/0003-9861(55)90070-9).
6. Trukhacheva E.P., Yezhov M.V. The significance of nicotinic acid in modern cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(3):365–370. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-3-365-370>.

7. Sanford M., Curran M.P. Niacin extended-release/simvastatin. *Drugs*. 2008;68(16):2373–2386. <https://doi.org/10.2165/0003495-200868160-00008>.
8. Karas R.H., Kashyap M.L., Knopp R.H., Keller L.H., Bajorunas D.R., Davidson M.H. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(2):69–81. <https://doi.org/10.2165/00129784-200808020-00001>.
9. Sharpe P. Paradoxical decrease in serum high-density lipoprotein cholesterol with Tredaptive (m/r nicotinic acid 1 g and laropiprant 20 mg). *Annals of clinical biochemistry*. 2011;48(6):58–585. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011081>.
10. Karpov Y.A., Sorokin E.V. The Role of Fenofibrate in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Current State of the Issue. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015;3:24–28. (In Russ.).
11. Keen H., Lewis B., Miller N.E., Wynn V. Clofibrate and hyperlipidemia. *The Lancet*. 1980;2(8206):1241. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92493-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92493-9).
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5997, Cholesterol. 2025. Retrieved August 23, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol>.
13. Sergienko I.V. The history of the appearance of statins. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;1. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-202-207>.
14. Susekov A.V. Statins in the practice of an internal medicine specialist: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(10):641–648. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.10.202995>. (In Russ.).
15. Razgonyaeva A.E., Evdokimova N.V. Dyslipidemia as a risk factor for arterial hypertension in children with obesity. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(1):49–57. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.99.98.004>. (In Russ.).
16. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health. Russian Society of Cardiology, National Society for the Study of Atherosclerosis, Russian Association of Endocrinologists, etc. 2023. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/нарушения-липидного-обмена-кп-рф-2023/17560?ysclid=mo8pbtkxos556447551>
17. Lyakishev A.A., Semenova A.E., Miklishanskaya S.V. Ezetimibe in clinical practice. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2010;(1):15–19. (In Russ.).
18. Zotov D.D., Sizov A.V., Dzeranova N.Ya., Sousova Ya.V. Evaluation of the adequacy of lipid-lowering therapy in patients with extremely high cardiovascular risks in real-life outpatient practice. Topical issues in the practice of a general practitioner. Collection of materials from the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of Professor G.I. Dorofeev. Saint Petersburg; 2022:52–55. (In Russ.).
19. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785–794.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.012>.
20. Giugliano R.P., Cannon C.P., Blazing M.A., Nicolau J.C., Corbalán R., Špinar J. et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571–1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>.
21. Konovalov G.A., Bazhan S.S. Evolocumab: Innovative Opportunities for Lowering LDL Cholesterol, Lipoprotein(a), and Managing Cardiovascular Risk. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2017;2(13). <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2017-00025>. (In Russ.).
22. Hassan M., Yacoub M. GAUSS-2, RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, DESCARTES, and TESLA Part B: PCSK9 inhibitors gain momentum. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(4):360–366. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.49>.
23. Cho L., Rocco M., Colquhoun D., Sullivan D., Rosen R.S., Dent R. et al. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(3):297–304. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6655-4>.
24. Crooke S.T., Witztum J.L., Bennett C.F., Baker B.F. RNA-Targeted Therapeutics. *Cell metabolism*. 2018;27(4):714–739. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.004>.
25. Hossaini Nasr S., Huang X. Nanotechnology for Targeted Therapy of Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:755569. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.755569>.
26. Sumarokov A.B. Inclisiran — a lipid-lowering drug using RNA therapy. Hypolipidemic potential. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):32–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704132>.
27. Sapina A.I., Varlamova Yu.Yu., Papyrina M.G., Bezymannyy A.S., Vasilyeva E.Yu. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5687. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5687>.

ОБ АВТОРАХ

✉ Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413>; SPIN: 7727-2542

AUTHORS' INFO

✉ **Andrey S. Galenko** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: asgalenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413>; SPIN: 7727-2542

ОБ АВТОРАХ

Полина Александровна Сямтомова — студентка.

E-mail: polinasiamtomova.12@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0002-8569-1549>

Кристина Олеговна Данилова — студентка.

E-mail: kristyadaniliva@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0009-7066-8800>

Мария Алексеевна Делова — к.м.н.; заведующая отделением кардиологии. E-mail: m.delova@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0005-0803-6168>;

SPIN: 2906-5266

AUTHORS' INFO

Polina A. Siamtomova — student.

E-mail: polinasiamtomova.12@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0002-8569-1549>

Kristina O. Danilova — student.

E-mail: kristyadaniliva@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0009-7066-8800>

Marya A. Delova — Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiology Department. E-mail: m.delova@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0005-0803-6168>;

SPIN: 2906-5266

УДК 616.24-004-02-008.4+577.31+615.03+615.277.3
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.10.003>

АНТИФИБРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Владимир Вячеславович Евдокимов¹, Дмитрий Алексеевич Родичев¹, Ксения Анатольевна Фомина¹, Галина Владимировна Аркадьева¹, Николай Николаевич Золотухин^{2, 3}

¹ Российский университет медицины, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

² Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации, 123060, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, Российская Федерация

³ Российский биотехнологический университет (Росбиотех), 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11, Российская Федерация

Для цитирования: Евдокимов В.В., Родичев Д.А., Фомина К.А., Аркадьева Г.В., Золотухин Н.Н.

Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: история открытия, механизм действия, оценка эффективности и безопасности (обзор литературы). *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):30–39.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.10.003>.

Поступила: 12.01.2026

Одобрена: 28.02.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Идиопатический легочный фиброз представляет собой фиброзирующую интерстициальную пневмонию, характеризуется развитием дыхательной недостаточности и высокой смертностью пациентов. Заболевание показало устойчивость к противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Однако глубокое понимание патогенеза способствовало открытию антифибротических препаратов: пирфенидона и нинтеданиба. **Материалы и методы.** При написании обзора были изучены как отечественные, так и зарубежные работы, 4 рандомизированных контролируемых исследования и 11 когортных клинических исследований препаратов. **Результаты и обсуждение.** Попытки лечения идиопатического легочного фиброза с использованием противовоспалительной терапии оказались неэффективными, так как ее применение было ассоциировано с увеличением числа госпитализаций, осложнений и летальных исходов. Это послужило причиной подробного изучения патогенеза заболевания и разработки новых препаратов с антифибротическим эффектом. Исследование пирфенидона началось с обнаружения у препарата защитных свойств в отношении органов дыхания, что послужило толчком для дальнейшего исследования вещества на моделях легочного фиброза, индуцированного у животных. В ходе анализа противоопухолевого препарата нинтеданиба был выявлен антифибротический эффект на животной модели, что потребовало дополнительного изучения данного вещества. После публикации результатов рандомизированных контролируемых исследований ASCEND (пирфенидон) и INPULSIS-1, INPULSIS-2 (нинтеданиб) препараты были одобрены Food and Drug Administration. В ходе проведения клинических испытаний антифибротических препаратов была дана оценка их эффективности и безопасности. **Выводы.** Антифибротические препараты пирфенидон и нинтеданиб продемонстрировали свою безопасность и эффективность при лечении идиопатического легочного фиброза, что проявляется замедлением прогрессирования показателей форсированной жизненной емкости легких, снижением смертности и увеличением выживаемости пациентов. Однако препараты не влияют на прогноз заболевания, что требует дальнейшего изучения проблемы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: идиопатический легочный фиброз, форсированная жизненная емкость легких, пирфенидон, нинтеданиб

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

✉ Ксения Анатольевна Фомина. E-mail: ksfomina@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.10.003>

ANTIFIBROTIC THERAPY OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: HISTORY OF DISCOVERY, MECHANISM OF ACTION, EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENT (LITERATURE REVIEW)

Vladimir V. Evdokimov¹, Dmitry A. Rodichev¹, Ksenia A. Fomina¹,
Galina V. Arkadieva¹, Nikolai N. Zolotukhin^{2, 3}

¹ Russian University of Medicine, 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation

² Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation, 35 Narodnogo Opolcheniya str., Moscow, 123060, Russian Federation

³ Russian Biotechnological University (Rosbiotech), 11 Volokolamskoye Hwy, Moscow, 125080, Russian Federation

For citation: Evdokimov V.V., Rodichev D.A., Fomina K.A., Arkadieva G.V., Zolotukhin N.N. Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: history of discovery, mechanism of action, efficacy and safety assessment (literature review). *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):30–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.10.003>.

Received: 12.01.2026

Revised: 28.02.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. Idiopathic pulmonary fibrosis is a fibrotic interstitial pneumonia characterized by the development of respiratory failure and high mortality in patients. The disease has shown resistance to anti-inflammatory and immunosuppressive therapy. However, a deep understanding of the pathogenesis contributed to the discovery of antifibrotic drugs: pirfenidone and nintedanib. **Materials and methods.** When writing the review, both domestic and foreign studies, 4 randomized controlled trials and 11 cohort clinical trials of drugs were studied. **Results and discussion.** Attempts to treat idiopathic pulmonary fibrosis using anti-inflammatory therapy proved ineffective, as its use was associated with an increased number of hospitalizations, complications, and deaths. This led to a detailed study of the pathogenesis of the disease and the development of new drugs with antifibrotic effect. The study of pirfenidone began with the discovery of protective properties of the drug in relation to respiratory organs, which served as an impetus for further research of the substance in models of pulmonary fibrosis induced in animals. During the analysis of the antitumor drug nintedanib, an antifibrotic effect was revealed in an animal model, which required additional study of this substance. After the publication of the results of randomized controlled trials of ASCEND (pirfenidone) and INPULSIS-1, INPULSIS-2 (nintedanib) drugs were approved by the Food and Drug Administration. During clinical trials of antifibrotic drugs, their effectiveness and safety were evaluated. **Conclusions.** The antifibrotic drugs pirfenidone and nintedanib have demonstrated their safety and efficacy in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, which is manifested by slowing the progression of accelerated lung capacity, reducing mortality and increasing patient survival. However, the drugs do not affect the prognosis of the disease, which requires further investigation of the problem.

KEYWORDS: idiopathic pulmonary fibrosis, forced vital capacity, pirfenidone, nintedanib

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

✉ Ksenia A. Fomina. E-mail: ksfomina@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — это фиброзирующая интерстициальная пневмония неизвестной этиологии с хроническим прогрессирующим течением, характеризующаяся быстрым развитием дыхательной недостаточности. ИЛФ обладает высокой смертностью и имеет неблагоприятный прогноз для пациентов: после постановки диагноза продолжительность жизни составляет не более 3–5 лет при отсутствии терапии [1]. Первой попыткой лечения ИЛФ стало использование глюкокортикоидов и цитостатиков. Однако в ходе дальнейшего исследования проблемы было доказано, что противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия преднизолоном и азатиоприном в комбинации с N-ацетилцистеином в качестве муколитического средства приводит к повышению числа летальных исходов [2, 3]. Изучение механизмов развития фиброза способствовало открытию двух современных антифибротических препаратов: пирфенидона и нинтеданиба [4]. В этой статье детально проанализирована история разработки, оценка эффективности и безопасности препаратов для лечения ИЛФ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить историю открытия, механизмы, а также эффективность и безопасность современной антифибротической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора использованы как отечественные, так и зарубежные работы, 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 11 когортных клинических испытаний препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ИЛФ долгое время считался воспалительным заболеванием вследствие повышения количества нейтрофилов и макрофагов в легочной ткани и развития в ней воспалительных процессов [5]. В связи с этим, попытки лечения ИЛФ были направлены на предотвращение механизмов развития воспаления. Систематические обзоры, опубликованные в 2003 и 2010 годах, были посвящены оценке эффективности стандартной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии ИЛФ, но в них не удалось обнаружить исследований,

доказывающих эффективность использования подобного лечения [2]. В исследовании PANTHER-IPF (2012 г., n=236) было показано, что «тройная терапия» (преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин) приводит к увеличению числа госпитализаций, осложнений и летальных исходов у пациентов с ИЛФ [3].

Неэффективность противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии послужила отправной точкой для изучения механизмов развития фиброза легочной ткани. Понимание ИЛФ как фиброзного заболевания с минимальным воспалением положило начало разработке иных подходов к лечению. Новую эру в современной антифибротической терапии ИЛФ представили два препарата — пирфенидон и нинтеданиб [4].

История открытия пирфенидона (5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридон) берет начало в 70-ых годах XX века. В это время S.M. Gadekar описал анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность этого вещества у животных и продемонстрировал на гистологических срезах защитные свойства препарата в отношении органов дыхания [6]. В 1982 и 1994 годах S.B. Margolin, основатель техасской фармацевтической компании Marnas, опубликовал работы, в которых показал, что в ходе асбест-индуцированного легочного фиброза препарат останавливает появление коллагена и вызывает его обратное развитие [7]. Именно компания Marnas дала препарату 5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридон название «пирфенидон». В конце XX — начале XXI века продолжают исследования на животных моделях. Применение пирфенидона на моделях легочного фиброза, индуцированного блеомицином у хомяков и циклофосфамидом у мышей, приводило к значительному снижению уровня гидроксипролина (аминокислоты белка коллагена), что доказывало эффективность препарата [8].

Нинтеданиб разработан немецкой фармацевтической компанией Boehringer Ingelheim. В 2004 году компания опубликовала работу о веществе, которое позже назвала BIBF 1120 (нинтеданиб). Оно является антагонистом протеинкиназных рецепторов, подавляет ангиогенез, а также пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток миеломы [9]. Это послужило началом исследования BIBF 1120 как противоопухолевого препарата. В 2008 году Hilberg Frank на моделях ксенотрансплантатов показал его эффективность в лечении рака различных органов. Кроме того, важ-

ным открытием явился антифибротический эффект в отношении фиброза на животной модели [10]. Позже К. Hostettler показал, что нинтеданиб снижал секрецию и отложение коллагена на фибробластах человека, выделенных из паренхимы легких и обработанных тромбоцитарным фактором роста (PDGF) для пролиферативного эффекта [11]. Данные этих и других исследований демонстрируют антифибротическую эффективность BIBF 1120 и способность замедлять фиброзные процессы.

Механизм действия пирфенидона основан на связывании молекулы TGF- β , а нинтеданиба — на ингибировании тирозинкиназного рецептора для других факторов роста: PDGF, фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Блокада факторов роста и рецепторов нарушает передачу сигнала в клетке. Возникает снижение транскрипции генов, ответственных за синтез белков внеклеточного матрикса — коллагена I, III, IV типов, что приводит к уменьшению прогрессирования фиброза в легких [2, 4].

Препараты одобрены Food and Drug Administration в 2014 году после одновременной публикации результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) — ASCEND (пирфенидон) и INPULSIS-1, INPULSIS-2 (нинтеданиб) [2, 4, 12]. INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являются параллельными исследованиями с одинаковыми дизайном, датами начала, завершения и публикации результатов. Отличие заключается в расположении исследовательских центров. В INPULSIS-1 большинство пациентов, включенных в исследование, были жителями Северной Америки и Европы, в INPULSIS-2 — жителями Европы и Азии [13].

В России нинтеданиб зарегистрирован в 2015 году, пирфенидон — в 2017 году. Согласно данным российского регистра ИЛФ лишь 90 из 948 пациентов, включенных в регистр, получали антифибротические препараты, что составляет 9,5% (при этом 29 больных получали пирфенидон, 61 пациент — нинтеданиб). За период работы регистра (2016–2020) доля больных, получавших пирфенидон, возросла на 6,2%, а получавших нинтеданиб — на 5,4% [14].

Одним из критериев оценки эффективности терапии в клинических испытаниях была скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Этот показатель отражает скорость уменьшения объема воздуха, который человек может форсированно выдохнуть после полного вдоха, и рассчитывается как отношение разности ФЖЕЛ-на-

чальной и ФЖЕЛ-конечной к периоду наблюдения.

В РКИ ASCEND (2014 г., $n=555$) скорость снижения ФЖЕЛ к 52-й неделе была меньше в группе пирфенидона (–164 мл), чем в контрольной группе (–280 мл) ($p < 0,001$) [15]. В РКИ INPULSIS-1 (2014 г., $n=515$) скорость снижения ФЖЕЛ была меньше в группе нинтеданиба (–114,7 мл), чем в группе плацебо (–239,9 мл) (95% ДИ 77,7–172,8 мл). В РКИ INPULSIS-2 (2014 г., $n=551$) скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба также была меньше и составила –113,6 мл, что меньше, чем в группе плацебо (–207,3 мл) (95% ДИ; 44,8–142,7 мл) [13]. В работе К. Sugino (2021 г., $n=179$) скорость снижения ФЖЕЛ через 6 месяцев на фоне терапии пирфенидоном и нинтеданибом была ниже (–61 $\pm$ 178 мл), по сравнению с группой контроля (–147 $\pm$ 172 мл) ($p=0,02$) [16]. К. Iwasaki (2024 г., $n=102$) подтвердил уменьшение скорости снижения ФЖЕЛ при терапии пирфенидоном и нинтеданибом (–154 $\pm$ 259 мл), в сравнении с показателями до лечения (–484 $\pm$ 589 мл) ($p=0,003$) [17]. Таким образом, использование антифибротической терапии замедляет скорость снижения ФЖЕЛ, что улучшает состояние пациентов (рис. 1). Кроме того, использование монотерапии или комбинации препаратов не влияет на разницу скорости снижения ФЖЕЛ, в обоих случаях замедляется прогрессирование заболевания [18].

Другим критерием оценки эффективности антифибротической терапии являлось среднее снижение ФЖЕЛ. Этот показатель представляет собой среднее значение снижения скорости ФЖЕЛ, учитывает несколько измерений спирометрии, а не только значения на момент начала и конца наблюдения, как скорость снижения ФЖЕЛ.

В РКИ ASCEND (2014 г., $n=555$) среднее снижение ФЖЕЛ составило 235 мл в группе пирфенидона, что меньше, чем в группе плацебо — 428 мл [15]. В работе W. Wright (2021 г., $n=168$) показано, что среднее снижение ФЖЕЛ через 12 месяцев после лечения пирфенидоном и нинтеданибом было значительно меньше (–4,6 $\pm$ 6,2%), чем до лечения (–10,4 $\pm$ 11,8%) ($p=0,039$) [19]. Таким образом, антифибротическая терапия замедляет среднее снижение ФЖЕЛ, что ведет к снижению прогрессирования заболевания (рис. 1).

Изменение спирометрических показателей при приеме антифибротических препаратов обусловлено замедлением перестройки легочной ткани, снижением активности

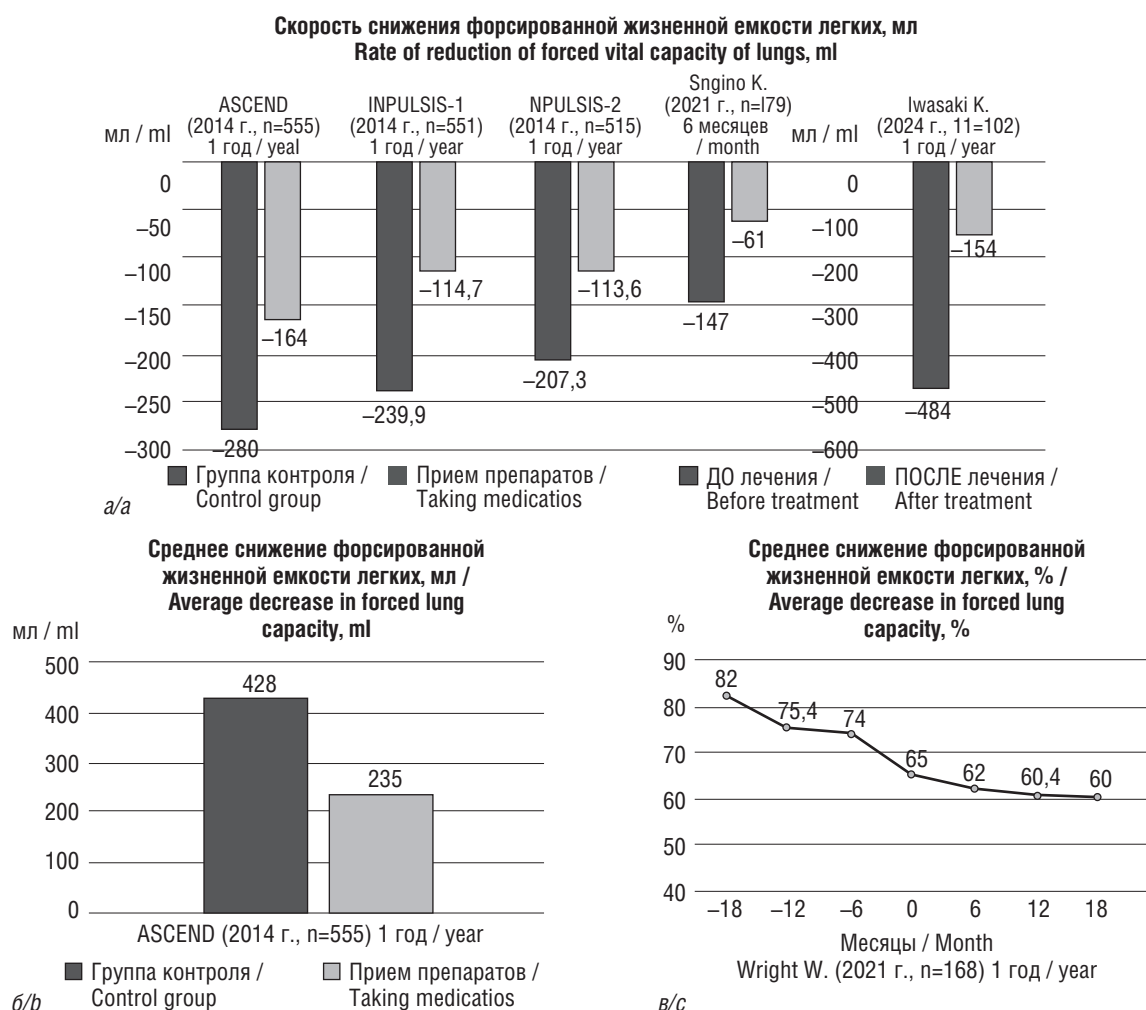


Рис. 1. Оценка эффективности препаратов по уровню форсированной жизненной емкости легких: а — скорость снижения форсированной жизненной емкости легких по данным разных исследований, б — среднее снижение форсированной жизненной емкости легких по данным исследования ASCEND, в — среднее снижение форсированной жизненной емкости легких по данным исследования Wright W. [13, 15–19]

Fig. 1. Evaluation of the effectiveness of drugs by the level of forced vital capacity of the lungs: а — rate of decrease in forced vital capacity according to different studies, б — average decrease in forced vital capacity according to the ASCEND study, в — average decrease in forced vital capacity according to the Wright W. study [13, 15–19]

развития фиброза. Это подтверждается при анализе компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). До лечения на КТВР преимущественно в базальных и субплевральных отделах выявляют ретикулярные изменения, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, участки формирования «сотового легкого»; в зонах ретикулярной исчерченности — симптом «матового стекла». После лечения отмечается стабилизация процесса и снижение выраженности фиброза (рис. 2) [20].

Оценка эффективности препаратов проводилась также по показателям смертности (отношение числа умерших от конкретной причины (от заболевания) к размеру популяции за какой-либо промежуток времени) и выживаемости (доля пациентов, остав-

шихся в живых за определенный период наблюдения).

Так, в РКИ ASCEND (2014 г., n=555) использование пирфенидона привело к снижению относительного риска смертности или прогрессирования заболевания на 43%, по сравнению с плацебо (95%, ДИ 0,43–0,77; $p < 0,001$) [15]. В РКИ INPULSIS-1 (2014 г., n=515) и INPULSIS-2 (2014 г., n=551) доля больных, умерших в течение 52 недель при приеме нинтеданиба, составила 5,5%, что ниже, чем в группах плацебо, — 7,8% (95% ДИ 0,43–1,12) [13]. В работах J. Andrade (2023 г., n=499), J. Kang (2020 г., n=948), J. Mooney (2021 г., n=9282) показано, что смертность пациентов при приеме пирфенидона и нинтеданиба составила от 6,6 до 17,8%, что

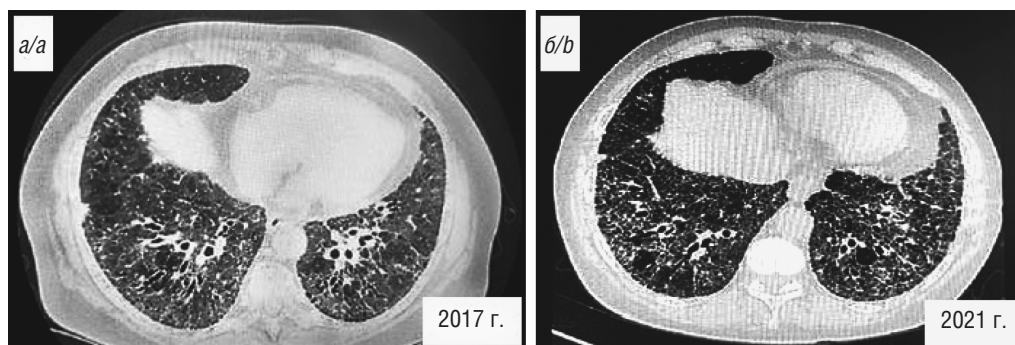


Рис. 2. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки пациентки П. до (а) и после (б) лечения пирфенидоном [20]

Fig. 2. High-resolution computed tomography of the chest organs of patient P. before (a) and after (b) treatment with pirfenidone [20]

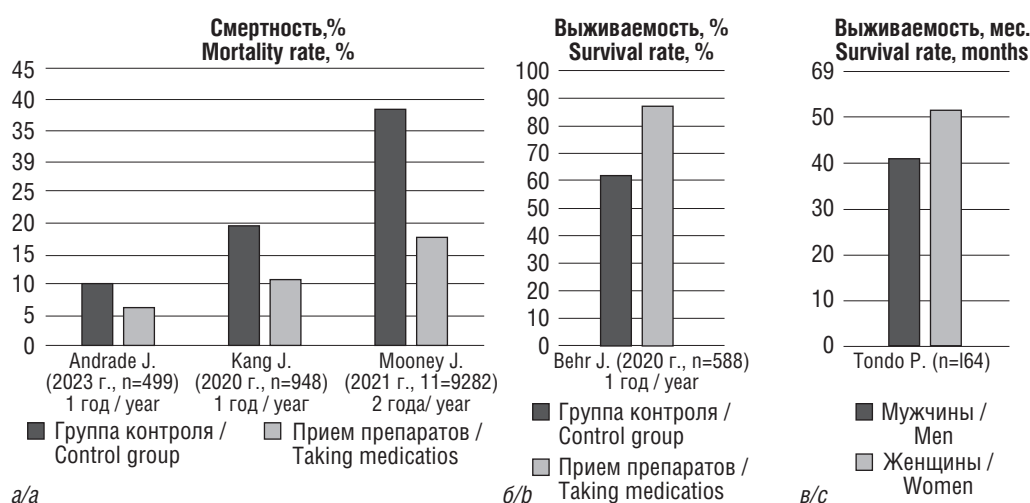


Рис. 3. Оценка эффективности препаратов по показателям смертности и выживаемости: а — смертность по данным исследований Andrade J., Kang J., Mooney J., б — выживаемость по данным исследования Behr J., в — выживаемость по данным исследования Tondo P. [12, 13, 15, 21–25]

Fig. 3. Evaluation of the effectiveness of drugs in terms of mortality and survival rates: a — mortality rate according to the studies by Andrade J., Kang J., Mooney J., b — survival rate according to the study by Behr J., c — survival rate according to the study by Tondo P. [12, 13, 15, 21–25]

ниже, чем в контрольной группе, — от 10,2 до 38,8% ($p < 0,001$) [12, 21, 22]. J. Behr (2020 г., $n=588$) выявил, что показатели выживаемости в течение 1 года у пациентов с терапией были выше — 87%, чем в группе контроля — 62% [23]. Важно отметить, что разницы в показателях выживаемости между приемом пирфенидона или нинтеданиба не выявлено [24]. В исследовании P. Tondo (2025 г., $n=164$) выживаемость женщин была выше и составила $51,2 \pm 15,6$ мес. в сравнении с мужчинами — $40,8 \pm 19,2$ мес. ($p=0,005$) [25]. Таким образом, антифибротическая терапия снижает риск смертности и повышает выживаемость пациентов (рис. 3).

Безопасность пирфенидона и нинтеданиба оценивалась по количеству и характеру

побочных эффектов. Наиболее часто возникали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Согласно РКИ ASCEND (2014 г., $n=555$) в группе пирфенидона желудочно-кишечные (5,4%) и кожные (1,8%) побочные эффекты развивались чаще, чем в группе плацебо (1,4 и 0,4% соответственно) [15]. W. Wright (2021 г., $n=168$) и S. Levra (2022 г., $n=281$) отмечают, что при приеме пирфенидона встречаются тошнота (21,9–36,8%), потеря аппетита (8,9–20,6%), светочувствительность (11,8–14,7%) [19, 26].

В обоих РКИ INPULSIS самым частым побочным эффектом при приеме нинтеданиба была диарея. В исследовании INPULSIS-1 зарегистрировано 93,7% случаев диареи, из них 14 пациентов (4,5%), получавших

Таблица 1

Частота встречаемости побочных эффектов при приеме пирфенидона и нинтеданиба [19, 24, 26]

Table 1

The frequency of side effects when taking pirfenidone and nintedanib [19, 24, 26]

Побочные эффекты / Side effects	Частота встречаемости / Frequency of occurrence	
	пирфенидон / pirfenidone	нинтеданиб / nintedanib
Диарея / Diarrhea	–	40,8–63,1%
Тошнота / Nausea	21,9–36,8%	15,8–28,0%
Потеря аппетита / Loss of appetite	8,9–20,6%	1,7–24,0%
Светочувствительность / Photosensitivity	11,8–14,7%	–
↑ Аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза / ↑ Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase	–	14,2%
Потеря веса / Weight Loss	–	13,3%

нинтеданиб, прекратили его прием. В исследовании INPULSIS-2 схожие результаты: 95,2% случаев диареи, из них 14 пациентов (4,3%), получавших нинтеданиб, и 1 пациент из группы плацебо (0,5%) прекратили прием препарата [13]. Многие авторы выделяют диарею как наиболее частый побочный эффект при монотерапии нинтеданибом (40,8–63,1%) [19, 24, 26]. Однако и комбинированная терапия пирфенидоном с добавлением нинтеданиба у пациентов вызывала диарею (40%) [18]. S. Levra (2022 г., n=281) и W. Wright (2021 г., n=168) указывают на тошноту (15,8–28,0%) и потерю аппетита (1,7–24,0%) при приеме нинтеданиба [19, 26]. S. Levra (2022 г., n=281) также отмечает у нинтеданиба такие побочные эффекты, как повышение уровня трансаминаз — 14,2%, потеря веса — 13,3% [26]. При сравнении двух препаратов было показано, что пирфенидон обладает меньшим количеством побочных эффектов, в сравнении с нинтеданибом (табл. 1) [24]. Несмотря на столь высокую частоту побочных эффектов, они существенно не влияли на продолжительность лечения и на преждевременный отказ пациентов от препарата [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует два современных антифибротических препарата — пирфенидон и нинтеданиб, которые доказали свою эффективность при лечении ИЛФ: замедление прогрессирования показателей ФЖЕЛ, снижение смертности и увеличение выживаемости пациентов. Статистической разницы между препаратами по эффективности лечения не отмечено. Оба препарата безопасны к применению. Из побочных эффектов

чаще встречаются желудочно-кишечные проявления, самый распространенный из которых — диарея при использовании нинтеданиба. Несмотря на доказанную клиническую эффективность антифибротической терапии, прогноз для пациентов остается неблагоприятным, что требует дальнейшего изучения ИЛФ и молекулярных мишеней для разработки и поиска новых лекарственных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Евдокимов В.В. — генерация идеи, постановка задачи, одобрение окончательной версии статьи; Родичев Д.А. — обработка и систематизация материала, подбор литературы, подготовка текста и рисунков для статьи; Фомина К.А. — концептуализация, подготовка и редактирование текста; Аркадьева Г.В. — подбор и составление списка литературы; Золотухин Н.Н. — генерация идеи, постановка задачи, одобрение окончательной версии статьи.

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.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors’ contribution. Evdokimov V.V. — idea generation, task statement, approval of the final version of the article; Rodichev D.A. — processing and systematization of the material, selection of literature, preparation of text and drawings for the article; Fomina K.A. —

conceptualization, preparation and editing of the text; Arkadyeva G.V. — selection and compilation of the list of references; Zolotukhin N.N. — idea generation, task statement, approval of the final version of the article.

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 the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2019;29(5):525–552. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>. EDN: OLIMSU.
2. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: современные подходы к терапии. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):22–31. EDN: ULPFSP.
3. Raghu G., Anstrom K.J., King Jr.T.E. et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1968–1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>.
4. Amaral A.F., Colares P., Kairalla R.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: current diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2023;49(4):e20230085. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230085>.
5. Koudstaal T., Wijssenbeek M.S. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983). 2023;52(3):104166. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104166>. EDN: VNNHSZ.
6. Gadekar S.M.; assignee: Zackin Jack m as trustee in bankruptcy of affiliated Medical research Inc. 5-Methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone compositions and methods of use. US 3974281 A Patent. № US3974281A; filed 09.12.1974; published 10.08.1976. URL: <https://patents.google.com/patent/US3974281A/en> (дата обращения: 25.12.2026)
7. Margolin S.B.; assignee: Intermune Inc. Composition and method for reparation and prevention of fibrotic lesions. US 5310562 A Patent. № US5310562A; filed 21.09.1992; published 10.05.1994. URL: <https://patents.google.com/patent/US5310562A/en>. (дата обращения: 25.12.2026).
8. Jackson R.M., Gomez-Marin O. Development and utility of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: review of preclinical science and recent clinical trials. *Transplant Research and Risk Management*. 2011;3:55–63. <https://doi.org/10.2147/TRRM.S16205>.
9. Dr. Stefanic M, Dr. Munzert G., Dr. Hilberg F.; assignee: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co KG, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pharmaceutical combination for the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis. EP 1473043 A1 Patent. № EP1473043A1; filed 29.04.2003; published 03.11.2004. URL: <https://patents.google.com/patent/EP1473043A1/en>. (дата обращения: 25.12.2026).
10. Frank H., Roth G.J., Krssak M. et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Research*. 2008;68(12):4774–4782. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6307>.
11. Hostettler K., Papakonstantinou E., Klagas I. et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib (BIBF 1120) in primary human lung fibroblasts derived from idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2012;40:3161.
12. Mooney J., Reddy S.R., Chang E. et al. Antifibrotic therapies reduce mortality and hospitalization among Medicare beneficiaries with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2021;27(12):1724–1733. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.12.1724>. EDN: KRLBCR.
13. Richeldi L., Cottin V., Flaherty K.R. et al. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2014;108(7):1023–1030. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.011>.
14. Chikina S., Cherniak A., Merzhoeva Z. et al. Russian Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Features, Treatment Management, and Outcomes. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023;13(2):435. <https://doi.org/10.3390/life13020435>. EDN: NHEDBM
15. King Jr. T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>.
16. Sugino K., Ono H., Watanabe N. et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):218. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01595-3>. EDN: UVNXJW.
17. Iwasaki K., Wakabayashi H., Saiki A. et al. Real-World Clinical Efficacy of Antifibrotic Agents for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Single-Center Retrospective Study in Japan. *Drugs — Real World Outcomes*. 2024;11(1):43–52. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00396-w>. EDN: SJUMTM.
18. Huh J.-Y., Lee J.H., Song J.W. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1301923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1301923>. EDN: FACTLY.
19. Wright W.A., Crowley L.E., Parekh D. et al. Real-world retrospective observational study exploring the effectiveness and safety of antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respiratory Research*.

- 2021;8(1):e000782. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000782>. EDN: EAMSBA.
20. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Бельснер М.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: клинический случай длительного наблюдения. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):640–644. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.9.201962>. EDN: PVLXJS.
 21. de Andrade J.A., Neely M.L., Hellkamp A.S. et al. Effect of Antifibrotic Therapy on Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Therapeutics*. 2023;45(4):306–315. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.03.003>. EDN: THGLDO.
 22. Kang J., Han M., Song J.W. Antifibrotic treatment improves clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a propensity score matching analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):15620. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72607-1>. EDN: EKDQPU.
 23. Behr J., Prasse A., Wirtz H. et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *The European Respiratory Journal*. 2020;56(2):1902279. <https://doi.org/10.1183/13993003.02279-2019>. EDN: UIYTLT.
 24. Romero Ortiz A.D., Jimenez-Rodriguez B.M., Lopez-Ramirez C. et al. Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain: a real-world evidence study. *BMJ Open Respiratory Research*. 2024;11(1):e001687. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001687>. EDN: CPPAYX.
 25. Tondo P., Scioscia G., De Pace C.C. et al. Gender Differences Are a Leading Factor in 5-Year Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis over Antifibrotic Therapy Reduction. *Life (Basel, Switzerland)*. 2025;15(1):106. <https://doi.org/10.3390/life15010106>. EDN: UWFPKO.
 26. Levra S., Guida G., Sprio A.E. et al. Long-Term Safety of Antifibrotic Drugs in IPF: A Real-World Experience. *Biomedicines*. 2022;10(12):3229. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123229>. EDN: VQPAAL.
- ## REFERENCES
1. Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V. Idiopathic pulmonary fibrosis: new international clinical guidelines. *Pulmonology*. 2019;29(5):525–552. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>. EDN: OLIMSU.
 2. Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: modern approaches to therapy. *Practical pulmonology*. 2015;(1):22–31. (In Russ.). EDN: ULPFSP.
 3. Raghu G., Anstrom K.J., King Jr T.E. et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1968–1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>.
 4. Amaral A.F., Colares P., Kairalla R.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: current diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2023;49(4):e20230085. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230085>.
 5. Koudstaal T., Wijsenbeek M.S. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*. 2023;52(3):104166. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104166>. EDN: VNNHSZ.
 6. Gadekar S.M.; assignee: Zackin Jack m as trustee in bankruptcy of affiliated Medical research Inc. 5-Methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone compositions and methods of use. US 3974281 A Patent. № US3974281A; filed 09.12.1974; published 10.08.1976. URL: <https://patents.google.com/patent/US3974281A/en>. (accessed: 12/25/2026)
 7. Margolin S.B.; assignee: Intermune Inc. Composition and method for reparation and prevention of fibrotic lesions. US 5310562 A Patent. № US5310562A; filed 21.09.1992; published 10.05.1994. URL: <https://patents.google.com/patent/US5310562A/en>. (accessed: 12/25/2026)
 8. Jackson R.M., Gomez-Marin O. Development and utility of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: review of preclinical science and recent clinical trials. *Transplant Research and Risk Management*. 2011;3:55–63. <https://doi.org/10.2147/TRRM.S16205>.
 9. Dr. Stefanic M, Dr. Munzert G., Dr. Hilberg F.; assignee: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co KG, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pharmaceutical combination for the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis. EP 1473043 A1 Patent. № EP1473043A1; filed 29.04.2003; published 03.11.2004. URL: <https://patents.google.com/patent/EP1473043A1/en>. (accessed: 12/25/2026)
 10. Frank H., Roth G.J., Krssak M. et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Research*. 2008;68(12):4774–4782. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6307>.
 11. Hostettler K., Papakonstantinou E., Klagas I. et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib (BIBF 1120) in primary human lung fibroblasts derived from idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2012;40:3161.
 12. Mooney J., Reddy S.R., Chang E. et al. Antifibrotic therapies reduce mortality and hospitalization among Medicare beneficiaries with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2021;27(12):1724–1733. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.12.1724>. EDN: KRLBCR.
 13. Richeldi L., Cottin V., Flaherty K.R. et al. Design of the IN-PULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2014;108(7):1023–1030. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.011>.
 14. Chikina S., Cherniak A., Merzhoeva Z. et al. Russian Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Features, Treatment Management, and Outcomes. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023;13(2):435. <https://doi.org/10.3390/life13020435>. EDN: NHEDBM.
 15. King Jr T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibro-

- sis. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>.
16. Sugino K., Ono H., Watanabe N. et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):218. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01595-3>. EDN: UVNXJW.
 17. Iwasaki K., Wakabayashi H., Saiki A. et al. Real-World Clinical Efficacy of Antifibrotic Agents for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Single-Center Retrospective Study in Japan. *Drugs — Real World Outcomes*. 2024;11(1):43–52. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00396-w>. EDN: SJUMTM.
 18. Huh J.-Y., Lee J.H., Song J.W. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1301923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1301923>. EDN: FACTLY.
 19. Wright W.A., Crowley L.E., Parekh D. et al. Real-world retrospective observational study exploring the effectiveness and safety of antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respiratory Research*. 2021;8(1):e000782. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000782>. EDN: EAMSB.
 20. Ignatova G.L., Blinova E.V., Belsner M.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a long-term clinical case. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):640–644. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.9.201962>. EDN: PVLXJS.
 21. de Andrade J.A., Neely M.L., Hellkamp A.S. et al. Effect of Antifibrotic Therapy on Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Therapeutics*. 2023;45(4):306–315. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.03.003>. EDN: THGLDO.
 22. Kang J., Han M., Song J.W. Antifibrotic treatment improves clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a propensity score matching analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):15620. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72607-1>. EDN: EKDQPU.
 23. Behr J., Prasse A., Wirtz H. et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *The European Respiratory Journal*. 2020;56(2):1902279. <https://doi.org/10.1183/13993003.02279-2019>. EDN: UIYTTL.
 24. Romero Ortiz A.D., Jimenez-Rodriguez B.M., Lopez-Ramirez C. et al. Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain: a real-world evidence study. *BMJ Open Respiratory Research*. 2024;11(1):e001687. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001687>. EDN: CPPAYX.
 25. Tondo P., Scioscia G., De Pace C.C. et al. Gender Differences Are a Leading Factor in 5-Year Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis over Antifibrotic Therapy Reduction. *Life (Basel, Switzerland)*. 2025;15(1):106. <https://doi.org/10.3390/life15010106>. EDN: UWFPKO.
 26. Levra S., Guida G., Sprio A.E. et al. Long-Term Safety of Antifibrotic Drugs in IPF: A Real-World Experience. *Bio-medicines*. 2022;10(12):3229. <https://doi.org/10.3390/bio-medicines10123229>. EDN: VQPAAL.

ОБ АВТОРАХ

Владимир Вячеславович Евдокимов — д.м.н., проректор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета. E-mail: evdokimov_vv@rosunimed.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>; SPIN: 1202-1991

Дмитрий Алексеевич Родичев — студент 6-го курса лечебного факультета. E-mail: d.rodichev2002@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8030-3259>; SPIN: 9848-3986

✉ **Ксения Анатольевна Фомина** — к.м.н., доцент, заведующая учебной частью, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета. E-mail: ksfomina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7203-0928>; SPIN: 1639-3744

Галина Владимировна Аркадьева — д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета. E-mail: galina-arkadeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0361-7191>; SPIN: 3621-4086

Николай Николаевич Золотухин — к.м.н., доцент, заслуженный врач РФ, полковник внутренней службы, главный врач-терапевт, Главный клинический госпиталь МВД России; доцент кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Российский биотехнологический университет (Росбиотех). E-mail: znn1971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4082-4656>; SPIN: 4958-0269

AUTHORS' INFO

Vladimir V. Evdokimov — Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine. E-mail: evdokimov_vv@rosunimed.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>; SPIN: 1202-1991

Dmitry A. Rodichev — 6th-year student of the Faculty of Medicine. E-mail: d.rodichev2002@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8030-3259>; SPIN: 9848-3986

✉ **Ksenia A. Fomina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Academic Department, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine. E-mail: ksfomina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7203-0928>; SPIN: 1639-3744

Galina V. Arkadieva — Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine. E-mail: galina-arkadeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0361-7191>; SPIN: 3621-4086

Nikolai N. Zolotukhin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Colonel of the Military Service, Chief Internist at the Main Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs of Russia, Associate Professor of the Department of Therapy with a course in Pharmacology and Pharmacy, Russian Biotechnological University (Rosbiotech). E-mail: znn1971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4082-4656>; SPIN: 4958-0269

УДК 616.89-085-053.2+616.72-002.77
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.16.81.004>

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПСИХОРЕВМАТОЛОГИЯ. ЧАСТЬ I. НАРУШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ И ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Андрей Вячеславович Сантимов^{1, 2}, Северин Вячеславович Гречаный¹,
Геннадий Айзикович Новик¹, Николай Владимирович Слизовский¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

Для цитирования: Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А., Слизовский Н.В. Педиатрическая психоревматология. Часть I. Нарушения психического здоровья у детей с гипермобильностью суставов и ювенильным идиопатическим артритом. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):40–55.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.16.81.004>.

Поступила: 11.02.2026

Одобрена: 10.03.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Высокая коморбидность нарушений психического здоровья и ревматических заболеваний у взрослых пациентов хорошо известна, тогда как в педиатрической ревматологии вопросам психического здоровья до последних лет уделялось явно недостаточное внимание. В настоящее время детская психоревматология во всем мире развивается столь стремительно, что опубликованная два года назад единственная русскоязычная обзорная статья, посвященная нарушениям психического здоровья у детей с различными ревматическими заболеваниями, уже может считаться устаревшей, так как за время, прошедшее с момента ее написания, было опубликовано большое количество высококачественных оригинальных исследований нарушений психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. Цель настоящей статьи — попытаться восполнить имеющийся пробел в отечественной научной литературе, осветив результаты оригинальных исследований в области педиатрической психоревматологии, опубликованные за предыдущие 5 лет. В первой части будут рассмотрены вопросы нарушений психического здоровья у детей с гипермобильностью суставов и ювенильным идиопатическим артритом. Вторая часть статьи будет посвящена системным иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, а именно системной красной волчанке с ювенильным дебютом, болезни Шегрена с ювенильным дебютом, ювенильному дерматомиозиту и ювенильной склеродермии. Третья часть статьи затронет вопросы нарушений психического здоровья у детей с аутовоспалительными заболеваниями, болезнью Кавасаки и мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, а также нарушений психического здоровья у детей с различными ревматическими заболеваниями в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения психического здоровья, дети, ревматические заболевания

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

✉ Андрей Вячеславович Сантимов. E-mail: a.santimoff@gmail.com

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.16.81.004>

PEDIATRIC PSYCHORHEUMATOLOGY. PART I. MENTAL HEALTH DISORDERS IN CHILDREN WITH JOINT HYPERMOBILITY AND JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Andrey V. Santimov^{1, 2}, Severin V. Grechaniy¹, Gennadiy A. Novik¹, Nikolai V. Slizovsky¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

For citation: Santimov A.V., Grechaniy S.V., Novik G.A., Slizovsky N.V. Pediatric psychorheumatology. Part I. Mental health disorders in children with joint hypermobility and juvenile idiopathic arthritis. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):40–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.16.81.004>.

Received: 11.02.2026

Revised: 10.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. The high comorbidity of mental health disorders and rheumatic diseases in adult patients is well known, whereas in pediatric rheumatology, mental health issues have received insufficient attention until recent years. Currently, pediatric psychorheumatology is developing so rapidly all over the world that the only Russian-language review article on mental health disorders in children with various rheumatic diseases, published two years ago, can already be considered outdated, since a large number of high-quality original studies of mental health disorders in children with rheumatic diseases have appeared. The purpose of this lecture is to try to fill the existing gap in the Russian scientific literature by highlighting the results of original research in the field of pediatric psychorheumatology published over the previous 5 years. The first part of the lecture will address issues of mental health disorders in children with joint hypermobility and juvenile idiopathic arthritis. The second part of the article will be devoted to systemic immuno-inflammatory rheumatic diseases, namely systemic lupus erythematosus with juvenile onset, Sjogren's disease with juvenile onset, juvenile dermatomyositis and juvenile scleroderma. The third part of the article will address issues of mental health disorders in children with auto-inflammatory diseases, Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome associated with coronavirus disease 2019, as well as mental health disorders in children with various rheumatic diseases during the pandemic of coronavirus disease 2019.

KEYWORDS: mental health disorders, children, rheumatic diseases

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

✉ Andrey V. Santimov. E-mail: a.santimoff@gmail.com

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Психическое здоровье, которое включает в себя психологическое и эмоциональное благополучие, все чаще признается одним из важнейших аспектов общего состояния здоровья детей и подростков, страдающих хроническими заболеваниями [1]. Коморбидность нарушений психического здоровья и различных ревматических заболеваний у взрослых пациентов достаточно хорошо изучена, в том и числе и российскими авторами [2–6], тогда как в большинстве разделов педиатрической психоревматологии до сих пор существуют существенные пробелы, на необходимость восполнения которых указали D.C. Fair и соавт. в своей публикации 2023 года, обозначив в ее заглавии проблему психического здоровья в педиатрической ревматологии как «The Elephant in the Rheum» («Слон в ревматологическом центре») [1], остроумно перефразировав английскую идиому «The Elephant in the Room» («Слон в комнате»), которая используется, когда существует очевидная, большая, важная проблемная ситуация, о которой все знают, но которую никто не хочет обсуждать, предпочитая просто ее игнорировать. В конце того же 2023 года мы подготовили и в начале 2024 года опубликовали обзорную статью, обобщающую результаты наших собственных и других отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению распространенности нарушений психического здоровья у детей, страдающих различными ревматическими заболеваниями, а также подходам к их терапии [7]. Однако детская психоревматология во всем мире в настоящее время развивается столь стремительно, что данная статья уже должна быть признана несколько устаревшей, так как за два года, прошедшие с момента ее подготовки, было опубликовано большое количество высококачественных оригинальных исследований нарушений психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. Кроме того, в данной статье мы вовсе не обсуждали нозологии, по которым на момент 2023 года имелись лишь единичные публикации, касающиеся нарушений психического здоровья у детей, такие как ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), болезнь Шегрена и болезнь Кавасаки, а все внимание было сосредоточено на заболеваниях, несколько лучше изученных в данном аспекте, а именно, ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), системной красной волчанке с ювенильным дебютом (ЮСКВ) и юве-

нильной фибромиалгии (ЮФМ). Распространенность нарушений психического здоровья у детей с ЮФМ, как и у взрослых пациентов с фибромиалгией, очень высокая, по данным различных исследований — до 70% [7–9]. В последние годы было опубликовано более 30 оригинальных исследований, посвященных различным нарушениям психического здоровья при ЮФМ, преимущественно расстройствам тревожно-депрессивного спектра, а также когнитивным нарушениям, расстройствам пищевого поведения и нарушениям сна, которые при ЮФМ встречаются даже чаще, чем у взрослых пациентов. Результаты этих исследований были обобщены в нашей недавно опубликованной обзорной статье 2025 года [9], и в настоящей статье подробно обсуждаться не будут. Отдельно следует подчеркнуть лишь тот факт, что для ЮФМ характерна высокая коморбидность, как с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [10, 11], так и с синдромом гипермобильности суставов (ГМС) [12], а при наличии коморбидной ЮФМ, соответственно, повышается и вероятность нарушений психического здоровья у ребенка с иммуновоспалительным ревматическим заболеванием или ГМС, риски которых у данных категорий пациентов итак существенно выше, чем у их абсолютно здоровых сверстников, что и будет продемонстрировано в настоящей статье, освещающей результаты оригинальных исследований в области педиатрической психоревматологии, опубликованные за предыдущие 5 лет.

ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬ СУСТАВОВ

V.J. Parvaneh и соавт. в 2020 году опубликовали результаты обследования на предмет наличия ГМС 93 детей в возрасте от 8 до 15 лет с тревожными расстройствами, у 67,7% которых была диагностирована сепарационная тревога, у 32,3% — социальная фобия, у 48,4% — обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), у 43% — паническое расстройство/агорафобия, у 73,1% — специфическая тревога и у 91,4% — генерализованная тревога, в связи с чем пациенты были направлены в клинику детской и подростковой психиатрии. Контрольную группу составили 100 детей соответствующего возраста и пола без каких-либо хронических заболеваний и без тревожных расстройств. Генерализованная ГМС, определяемая при наличии 5 баллов и более из 9 по диагностическим критериям Бейтона, была выявлена у 52,7% детей в ос-

новной группе и у 16% детей в контрольной группе ($p < 0,001$) [13].

J. de Vries и соавт. в 2021 году обследовали 168 студентов первого курса танцевальной академии в возрасте от 15 до 29 лет. Генерализованная ГМС имела у 48,8% участников исследования, в то время как у 60% была выявлена повышенная тревожность. У подростков и молодых людей с ГМС и повышенной тревожностью отмечалось снижение рабочей нагрузки ($p=0,02$), повышенная утомляемость ($p < 0,01$) и более высокий уровень катастрофизации боли ($p=0,03$). У подростков и молодых людей, у которых была только повышенная тревожность, без ГМС, наблюдалась повышенная утомляемость ($p < 0,01$), а при наличии только ГМС, без повышенной тревожности, не было обнаружено никакого негативного влияния на физическое и психосоциальное функционирование [14].

J.S. Tedla и соавт. в 2021 году изучали распространенность ГМС и степень ее выраженности у 117 детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) в возрасте от 2 до 17 лет, у 59,83% которых была выявлена ГМС. Средний балл при оценке по критериям Бейтона составил 5,33, что существенно выше, чем в общей популяции, однако группы сравнения в данном исследовании не было [15].

E. Kindgren и соавт. в 2021 году наблюдали 201 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с генерализованной ГМС (113 с синдромом ГМС и 88 с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло). Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) был подтвержден у 16% участников, еще 7% на момент включения в исследование проходили обследование на предмет СДВГ, который значительно чаще встречался при гипермобильном типе синдрома Элерса–Данло (23%), по сравнению с 11% среди детей с синдромом ГМС ($p=0,02$). В возрастной группе 15–16 лет у 35% пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло был диагностирован СДВГ, а среди подростков в возрасте 17–18 лет — уже у 46%. РАС были выявлены у 6% детей. В данном исследовании так же не было контрольной группы, однако авторы провели сравнение с общей распространенностью СДВГ в популяции (около 5%) и распространенностью РАС среди всех детей в возрасте от 6 до 18 лет в их регионе (2,6%), которые оказались значительно ниже, чем у детей с ГМС, включенных в исследование ($p < 0,001$ как для СДВГ, так и для РАС) [16].

J. Warnink-Kavelaars и соавт. в исследовании 2022 года оценивали показатели психического здоровья с помощью опросника «Сильные стороны и трудности», заполняемого родителями 126 детей в возрасте от 4 до 18 лет с наследственными заболеваниями соединительной ткани (НЗСТ), среди них 74 с синдромом Марфана, 8 с синдромом Лойса–Дитца, 15 с различными молекулярно подтвержденными типами синдрома Элерса–Данло и 26 с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло. По сравнению с показателями репрезентативной выборки общей популяции, группа пациентов с НЗСТ получила значительно более высокие баллы по общей шкале трудностей ($p=0,01$), по суммарной шкале интернализации ($p < 0,001$), а также по шкале эмоциональных симптомов ($p < 0,001$). В совокупности полученные данные свидетельствуют о снижении психического здоровья детей с НЗСТ, что проявляется в интернализирующих и эмоциональных симптомах. Интересно, что у детей с синдромом Марфана не было выявлено существенных различий в показателях психического здоровья по сравнению с общей популяцией. Кроме того, у них наблюдалось хорошо развитое просоциальное поведение, тогда как подгруппа детей с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло продемонстрировала более высокие баллы не только по общей шкале трудностей ($p < 0,001$), суммарной шкале интернализации ($p < 0,001$) и шкале эмоциональных симптомов ($p < 0,001$), но также и по шкале гиперактивности–невнимательности ($p=0,039$) [17].

J.A. Eccles и соавт. в 2022 году опубликовали результаты лонгитюдного когортного исследования, оценивающего связь между наличием генерализованной ГМС, выявленной в раннем подростковом возрасте, и последующим риском депрессии и тревожности в более позднем подростковом возрасте. 6105 подростков были обследованы в возрасте 14 лет, 3803 из них также были обследованы в возрасте 18 лет. ГМС была выявлена у 1175 из 6105 подростков (19%), чаще встречалась у девушек (856 из 3114, 28%) по сравнению с юношами (319 из 2991, 11%, $p < 0,001$). У юношей наличие ГМС в возрасте 14 лет ассоциировалось с наличием депрессии в возрасте 18 лет ($p=0,013$). Независимо от пола, диагноз «синдром ГМС» в возрасте 18 лет был связан с наличием депрессивного расстройства ($p=0,001$), тревожного расстройства ($p=0,002$), повышенного уровня тревожности ($p < 0,001$) и большей степенью

выраженности психиатрической симптоматики ($p < 0,001$) [18].

D.M. Romeo и соавт. в 2023 году оценивали наличие ГМС у 67 детей с РАС (62 мальчика и 5 девочек, возраст от 2 до 18 лет) и у 67 нормально развивающихся детей, соответствующих по возрасту и полу. В результате у 19 из 30 (63%) пациентов с РАС в возрасте от 2 до 4 лет и у 27 из 37 (73%) пациентов с РАС в возрасте от 5 до 18 лет наблюдались значительные показатели гипербильности (более 4 баллов и 4 и более баллов по шкале Бейтона соответственно), что оказалось статистически значимо выше, чем в обеих возрастных группах детей без РАС ($p < 0,05$). Значимой корреляции между общим показателем ГМС и когнитивными оценками и тяжестью аутистической симптоматики обнаружено не было ($p > 0,05$) [19].

A.K. Hertel и соавт. в 2025 году опубликовали результаты исследования распространенности психических расстройств и нарушений сна и их влияние на качество жизни у 123 детей (средний возраст 15,8 лет, 77% женского пола, 92% белой расы) с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло. Наиболее распространенными психиатрическими диагнозами были тревога (80%), депрессия (43%) и СДВГ (17%), причем у большинства пациентов (86%) был поставлен хотя бы один психиатрический диагноз. Примерно половина из них ранее проходили психологическую экспертизу (47%), и около половины (51%) принимали психотропные препараты. Многие (44%) жаловались на проблемы со сном и недосыпание (42%), а четверти пациентов (25%) был поставлен диагноз нарушения сна. Некоторые из них (17%) ранее проходили обследование состояния сна, а 16% принимали снотворные препараты. У 7% пациентов отмечались суицидальные мысли, у 6% — не-суицидальные самоповреждения, у 6% — расстройства пищевого поведения (РПП), у 5% — РАС. Повышенная тревожность и депрессия коррелировали с большим количеством проблем со сном. Депрессия, тревога и нарушения сна также коррелировали с ухудшением качества жизни. Проведенный регрессионный анализ показал, что тревога и боль являются наиболее значимыми факторами, влияющими на показатели качества жизни, которые в данном исследовании оценивались с помощью Информационной системы измерения исходов, о которых сообщают пациенты, — PROMIS (The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) [20].

O.E. Sokol и соавт. в исследовании 2025 года также использовали опросники PROMIS для оценки усталости, тревожности и боли у 100 детей в возрасте от 9 до 17 лет с хронической болью и установленным гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло в сравнении с соответствующей по возрасту и полу группой из 100 детей с хронической болью без диагностированной ГМС. Показатели интенсивности боли и тревожности значимо не отличались между группами, тогда как показатели усталости, равно как и клинически выраженная усталость, были значимо выше в основной группе, чем в контрольной ($p = 0,003$ и $p = 0,007$ соответственно). Усталость была в значительной степени связана с болью ($p < 0,0001$), избегающим поведением ($p < 0,0001$) и дистрессом, связанным с болью ($p < 0,001$), у пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло [21].

Опросники PROMIS прошли обширную психометрическую оценку при ряде других ревматических заболеваний у детей, в частности, в исследовании С.М. Mann и соавт. 2020 года были определены пороговые значения степени тяжести для показателей тревожности, подвижности и хронической усталости при ЮИА и симптомов тревоги, депрессии и хронической усталости при ЮСКВ, что повысило интерпретируемость показателей нарушений психического здоровья с помощью PROMIS у детей, страдающих ЮИА и ЮСКВ [22].

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

В кандидатской диссертации А.В. Сантимова, защищенной в 2020 году, на примере 216 пациентов с ЮИА (66 мальчиков и 150 девочек, средний возраст 11 лет) было показано, что степень выраженности боли, тревоги и депрессии при ЮИА не связана с какими-либо клиническими или лабораторными признаками активности ревматического заболевания, а наличие хронического болевого синдрома у пациентов с ЮИА ассоциировано с более высоким уровнем тревоги и депрессии, а также было установлено влияние внутрисемейных взаимоотношений на выраженность хронической боли и уровень тревоги и депрессии у детей с ЮИА и продемонстрирована высокая эффективность психотерапевтического подхода к лечению хронического болевого синдрома при ЮИА [23].

L. Hanns и соавт., так же в 2020 году, опубликовали результаты исследования, в кото-

ром была изучена связь тревоги и депрессии с клиническими проявлениями заболевания и уровнем провоспалительных цитокинов у 136 детей с ЮИА (65 мальчиков и 71 девочка, средний возраст 17 лет) и 88 сопоставимых по возрасту и полу здоровых детей. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с ЮИА существенно не отличались от здоровых детей контрольной группы. У пациентов с ЮИА тревожность была достоверно связана с функциональной дезадаптацией ($p=0,002$), болью ($p=0,011$) и общей оценкой заболевания врачом ($p=0,012$), но не с количеством активных суставов ($p=0,12$) и не с какими-либо лабораторными показателями воспаления. Эти же взаимосвязи были также справедливы и для депрессии. У здоровых лиц контрольной группы наблюдалась лишь тенденция к ассоциации симптомов тревоги (но не депрессии) со стимулированным уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) ($p=0,052$) [24]. Таким образом, в исследовании L. Hanns и соавт. были получены результаты, так же, как и наши, подтверждающие связь тревоги и депрессии при ЮИА с болью, но не с воспалением. Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ЮИА ассоциация между тревогой, настроением, болью и дезадаптацией с меньшей вероятностью опосредуется воспалением, а с большей вероятностью связана с другими когнитивными и поведенческими механизмами.

Первое крупномасштабное лонгитюдное исследование распространенности психических и поведенческих расстройств у пациентов с ЮИА было проведено в Финляндии M.S. Kyllönen и соавт. в 2021 году с участием 4180 пациентов с ЮИА (1577 мальчиков и 2603 девочки, средний возраст 8,3 года) и 12 512 здоровых детей, соответствующих по полу и возрасту. M.S. Kyllönen и соавт. обнаружили, что у пациентов с ЮИА наблюдается значимо большая распространенность нарушений психического здоровья (22,9%), чем у представителей контрольной группы (14,3%). Наиболее распространенными психиатрическими диагнозами пациентов с ЮИА оказались фобические, тревожные расстройства, ОКР, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства, в совокупности диагностированные у 10,4% пациентов и расстройства настроения, диагностированные у 8,2% пациентов, как и в контрольной группе (5,4% и 5,1% соответственно). Девочки были более склонны к психическим и поведенческим расстройствам, чем мальчики, и риск их развития, по-видимому, был выше у пациен-

тов, у которых ЮИА развивался в раннем детстве [25].

S. Kosola и соавт. так же в 2021 году и также на примере финских пациентов с ЮИА (38 мальчиков и 68 девочек, средний возраст 16 лет), 17 из которых (15%) имели по крайней мере один установленный психиатрический диагноз (депрессию, тревожное расстройство или СДВГ), продемонстрировали, что пациенты с психиатрическим диагнозом имели более высокую активность заболевания, чем пациенты с ЮИА без психиатрических диагнозов ($p=0,01$), большую интенсивность боли ($p<0,01$) и более низкие показатели связанного со здоровьем качества жизни ($p<0,01$), которые оказались стабильными и при повторном обследовании после перевода во взрослую сеть (в среднем через 1,8 года), за исключением показателей дистресса, которые за время наблюдения значительно увеличились только у пациентов с психиатрическими диагнозами ($p=0,03$) [26].

D.C. Fair и соавт. в 2022 году обследовали 84 американских детей с ЮИА (21 мальчик и 63 девочки, средний возраст 14 лет), которые заполнили опросники PROMIS для оценки депрессии, тревоги, стресса и боли и опросник для оценки состояния здоровья детей (CHAQ). У 19 пациентов (23%) наблюдались симптомы тревоги и/или депрессии от умеренной до тяжелой степени. Возраст и показатель CHAQ коррелировали с симптомами депрессии ($p=0,0008$ и $0,0029$ соответственно), но не с тревожностью. Симптомы депрессии и тревоги коррелировали с болью ($p<0,0001$) и стрессом ($p<0,0001$), но не с полом, вариантом ЮИА, длительностью заболевания или его активностью [27].

E. Berthold и соавт. в 2022 году провели популяционное лонгитюдное когортное исследование с участием 640 пациентов с ЮИА южно-шведской популяции (207 мальчиков и 433 девочки, средний возраст 8,7 года) и 3200 здоровых детей, соответствующих по полу и возрасту, в результате которого было показано, что распространенность тревоги (17,3%) и депрессии (14,5%) среди пациентов с ЮИА такая же, как и в общей популяции (17,4 и 14,8% соответственно). E. Berthold и соавт. также не обнаружили повышенного риска развития тревожно-депрессивных расстройств в подгруппах пациентов с ЮИА с большей продолжительностью или с более тяжелым течением заболевания [28].

B. Delcoigne и соавт. в 2023 году опубликовали результаты крупномасштабного

лонгитюдного исследования, так же основанного на данных, полученных из шведских регистров, в которое было включено 4939 пациентов с ЮИА (1892 мальчика и 3047 девочек, средний возраст 9,7 года), 2050 их однополых здоровых и близких по возрасту сиблингов (разница в возрасте не более 5 лет) и 24 207 здоровых детей из общей популяции, соответствующих пациентам с ЮИА по полу и возрасту. В течение 25 141 человеко-лет наблюдения за 4939 пациентами с ЮИА частота установки психиатрических диагнозов составила 20,1 на 1000 человеко-лет у пациентов с ЮИА против 13,1 на 1000 человеко-лет в общей популяции (отношение шансов (ОШ) 1,49, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,35–1,65). Три наиболее высоких показателя ОШ были получены для нарушений сна (ОШ 1,91, 95% ДИ 1,41–2,59), суицидального поведения (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,23–2,07) и тревожно-депрессивных расстройств (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,30–1,64). При сравнении 1815 пациентов с ЮИА, имеющих хотя бы одного здорового однополых близкого по возрасту сиблинга, с их 2050 братьями и сестрами статистически значимых различий в распространенности нарушений психического здоровья получено не было (ОШ 1,16, 95% ДИ 0,82–1,64). В. Delcoigne и соавт. также продемонстрировали, что у 684 (18,4% из 3717) достигших за время наблюдения возраста 18 лет пациентов на момент перевода во взрослую сеть было диагностировано как минимум одно нарушение психического здоровья, в сравнении с 14,1% в общей популяции (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,25–1,50) [29].

Р. Livermore и соавт. в 2023 году провели анкетирование 291 семьи, проживающих в Великобритании, в которых есть ребенок с установленным диагнозом ЮИА. В анкете было задано 19 вопросов, основное внимание в которых уделялось влиянию наличия ЮИА и жизни с таким диагнозом на психическое здоровье. Из 283 респондентов 115 (41%) указали, что не нуждались в поддержке в области психического здоровья. Из оставшихся 168 (59%) 62 (22%) получали психиатрическую помощь ранее, 51 (18%) получают ее в настоящее время, а 55 (20%) ожидают помощи в области психического здоровья. 157 (54%) респондентов сообщили, что им никогда не предлагали психиатрическую помощь во время приемов по поводу ЮИА. Более половины (153, 53%) респондентов сообщили, что они не знают, имеется ли в ревматологическом центре, в котором они проходят лечение, до-

ступ к помощи специалистов по поддержке психического здоровья в случае таковой необходимости. Большинство родителей сообщили, что диагноз их ребенка повлиял на их собственное психическое здоровье (218, 82%), 100 из них (46%) не пытались запросить доступ к психологической поддержке, 31 (14%) получили ее, а 59 (27%) не смогли получить доступ к поддержке. В 126 (47%) случаях родители сообщили, что, по их мнению, диагноз ЮИА, установленный у их ребенка, повлиял на психическое здоровье их сиблингов [30].

Л. Li и соавт. в 2023 году обследовали 80 канадских детей с ЮИА (22 мальчика и 58 девочек, средний возраст 15 лет) с использованием пересмотренной шкалы детской тревожности и депрессии (Revised Child Anxiety and Depression Scale, RCADS), которая включает в себя 6 субшкал: сепарационная тревога, социофобия, генерализованная тревога, паническое расстройство, ОКР и большое депрессивное расстройство. 32 (40%) участника исследования набрали баллы, превышающие диагностический порог по крайней мере по 1 субшкале, чаще всего при большом депрессивном расстройстве (23,8%), паническом расстройстве (22,5%), социофобии (16,3%) и сепарационной тревоге (13,8%). У девочек показатели по шкале панического расстройства чаще превышали диагностический порог, чем у мальчиков ($p=0,02$). Пациенты с более высокой активностью заболевания с большей вероятностью имели показатели выше диагностического порога по всем субшкалам тревожности, за исключением сепарационной тревоги ($p < 0,05$) [31].

Ј. Roemer и соавт. в 2023 году выявили наличие депрессивных симптомов по данным шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) у 19, а депрессии по данным клинической беседы — у 14 из 148 немецких пациентов (у 13% и 9,5% соответственно) с ЮИА (32 мальчика и 106 девочек, средний возраст 14,7 года), причем в 71,4% всех диагностированных клинически случаев депрессии она была выявлена впервые, а у 6% всех участников исследования имелись суицидальные мысли. Были показаны значимые ассоциации депрессивных симптомов с полиартикулярным вариантом ЮИА, более высокими показателями боли ($p < 0,001$), функциональными ограничениями ($p < 0,001$), более высокой активностью заболевания ($p < 0,001$), ухудшением общего самочувствия, большим количеством принимаемых лекарств и отсут-

ствием ремиссии. Интересно, что пациенты с ЮИА с плохим ответом на лечение, несмотря на использование биологических препаратов, были особенно подвержены более высоким показателям депрессии. Эта корреляция была весьма значимой, как для пациентов, не достигших ремиссии заболевания ($p=0,004$), так и для пациентов с сохраняющейся минимальной активностью заболевания на фоне терапии биологическими препаратами ($p=0,04$). Только 5,4% пациентов на момент обследования проходили психотерапевтическое лечение (включая лечение по другим причинам, помимо депрессии), и только 2,7% пациентов получали медикаментозное лечение антидепрессантами [32].

M.S. Kyllönen и соавт. в 2023 году опубликовали результаты наблюдения за 4180 финскими пациентами с ЮИА (1577 мальчиков и 2603 девочки, средний возраст на момент начала исследования 8,3 года и 14,8 года — на момент его завершения) и 12 512 здоровыми детьми, соответствующими по полу и возрасту, на предмет информации о применении психотропных препаратов, получаемой из реестра рецептов, который включает все покупки лекарств, отпускаемых по рецепту, во всех аптеках Финляндии. За время наблюдения 566 (13%) пациентов с ЮИА приобретали какие-либо психотропные препараты, тогда как в контрольной группе их число составило 1294 (10%, $p < 0,001$). Антидепрессанты были наиболее часто покупаемыми лекарствами в обеих группах, и их значимо чаще принимали девочки с ЮИА, чем мальчики [33].

P. Brenner и соавт. в 2024 году, используя данные шведских регистров, выполнили параллельные когортное исследование и исследование «случай–контроль» для поиска связи между депрессией и воспалительными заболеваниями суставов, включая ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС) и ЮИА. В когортное исследование было включено 180 218 пациентов с депрессией (103 139 женщин, 77 079 мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет), не имеющих в анамнезе воспалительных заболеваний суставов, и 904 702 человека, сопоставимых по возрасту и полу, из общей популяции. Среднее время наблюдения составило 6,28 года для пациентов с депрессией и 7,21 года для группы сравнения, в ходе которого оказалось, что пациенты с депрессией имеют повышенный риск развития воспалительных заболеваний суставов, которые были диагностированы у 1066 пациен-

тов с депрессией и у 5312 участников группы сравнения (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,25–1,39), данная ассоциация была самой сильной для ПсА (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,29–1,63) и самой слабой для РА (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,15–1,41). В исследование «случай–контроль» был включен 182 601 пациент с депрессией и 913 005 человек, сопоставимых по возрасту и полу, из общей популяции. В результате оказалось, что 2373 пациента с депрессией (1,3%) имели в анамнезе то или иное воспалительное заболевание суставов, в сравнении с 8303 (0,91%) случаями в группе сравнения (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,37–1,50). Эта ассоциация была самой сильной для ПсА (ОШ 1,59, 95% ДИ 1,46–1,73), затем следовали АС (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,36–2,32), ЮИА (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,35–1,71) и РА (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,29–1,49). Эти ассоциации значимо не отличались при тяжелой депрессии или депрессии, резистентной к терапии. Таким образом, было убедительно показано, что воспалительные заболевания суставов и депрессия связаны двунаправленно, и что на эту связь, по-видимому, не влияют тяжесть депрессии или ее устойчивость к лечению [34].

M.J. Pedersen и соавт. в 2024 году опубликовали результаты наблюдения в течение 2 лет за 2086 датскими пациентами с ЮИА, не имеющими психиатрических диагнозов (778 мальчиков и 1308 девочек, средний возраст на момент начала исследования 8,1 года), в сравнении с 208 600 детей из общей популяции, сопоставимых по возрасту и полу, на предмет заболеваемости нарушениями психического здоровья, которая у пациентов с ЮИА оказалась значимо выше — 207 (9,92%), чем в контрольной группе — 17 620 (8,45%) (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,02–1,34), что было так же справедливо для депрессии — 44 (2,11%) случая у пациентов с ЮИА и 2622 (1,26%) в контрольной группе (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,23–2,24) и расстройств адаптации — 70 (3,36%) случаев у пациентов с ЮИА и 5267 (2,52%) в контрольной группе (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,02–1,34). Статистически значимых различий между группами для тревожных расстройств, расстройств пищевого поведения, ОКР и поведенческих расстройств обнаружено не было. Ассоциация между ЮИА и психическими заболеваниями у детей так же не зависела от социально-экономического статуса родителей [35].

F. Milatz и соавт. в 2024 году опубликовали данные о психиатрической коморбидности у 628 подростков и молодых людей, проживающих

в Германии и имеющих установленный диагноз ЮИА (181 мужского пола, 446 женского пола, 1 пациент идентифицировал себя как «разнообразный гендер», возраст от 12 до 20 лет, средний возраст 16,1 года), для каждого из которых планировалось подобрать по 10 идентичных по возрасту и полу людей без ЮИА из общей популяции, однако группе сравнения в результате составили не 6280, а 6270 участников, так как авторы не нашли подходящих контролей для «разнообразного гендера». Психиатрический диагноз был установлен у 96 (15,3%) из 628 пациентов и у 513 (8,2%) из 6270 участников контрольной группы. Наиболее часто диагностировались расстройства адаптации (8,0% в группе ЮИА по сравнению с 2,8% в контрольной группе, $p < 0,001$) и депрессия (5,1% в группе ЮИА по сравнению с 3,5% в контрольной группе, $p = 0,04$). В обеих группах диагноз депрессии чаще устанавливался у подростков старшего возраста. Участники исследования женского пола (как с ЮИА, так и без него) чаще сталкивались с психиатрическими диагнозами, чем мужского. Пациенты с ЮИА женского пола чаще страдали депрессией, чем пациенты мужского пола. Были ли установлены, и если да, то какие именно психиатрические диагнозы у «разнообразного гендера» F. Milatz и соавт. не сообщили. Психиатрический диагноз чаще устанавливался у пациентов с артритом, связанным с энтезитом (22,8% всех пациентов с ЮИА, имеющих психиатрический диагноз), олигоартритом (20,2%), псориатическим артритом (19,0%) и недифференцированным артритом (16,5%), чем у пациентов с серопозитивным полиартритом (12,4%), серонегативным полиартритом (12,3%) или системным вариантом ЮИА (11,9%). Среди 96 пациентов с ЮИА и установленным психиатрическим диагнозом 68% получали психофармакотерапию и/или психотерапию, 5% — психолептики (антипсихотики, анксиолитики и седативные препараты) и 25% — психоаналептики (антидепрессанты), в сравнении с 65, 7,0 и 27,3% соответственно от 513 участников контрольной группы с установленным психиатрическим диагнозом [36].

F. Milatz и соавт., так же в 2024 году и так же в Германии, провели крупномасштабный амбулаторный скрининг распространенности симптомов тревоги и депрессии у 1150 подростков и молодых взрослых с ЮИА (360 мужского пола, 790 женского пола, возраст от 12 до 21 лет, средний возраст 15,6 года) с использованием опросника состояния здоровья

пациентов (PHQ-9) и общей шкалы тревожных расстройств (GAD-7). Среди 1150 проведенных обследований GAD-7 был заполнен полностью 1030 пациентами, PHQ-9 — 984 пациентами, оба опросника были полностью заполнены 967 пациентами. 26,2% заполнивших опросник PHQ-9 сообщили о симптомах депрессии от легкой до умеренной степени, 14,9% — от умеренной до тяжелой степени, а 25,8% заполнивших опросник GAD-7 сообщили о симптомах тревоги от легкой до умеренной степени, 14,2% — от умеренной до тяжелой степени. У пациентов с полиарттикулярным вариантом ЮИА как симптомы депрессии (19,5%), так и тревоги (16,8%) от умеренной до тяжелой степени регистрировались чаще, чем у пациентов с олигоартритом (14,8 и 13,2% соответственно). Среди всех 316 (32,7%) пациентов с клинически значимыми результатами скрининга на тревогу и депрессию, 30,4% сообщили о признаках суицидальных мыслей или намерений нанести самоповреждения, при этом девочки высказывали такие мысли значительно чаще (33,7%), чем мальчики (15,0%, $p = 0,004$). Пациенты с клинически значимыми результатами скрининга были старше (15,8 против 15,2 года, $p < 0,0001$), чаще женского пола (81% против 64%, $p < 0,0001$) и чаще имели избыточный вес (25% против 17%, $p = 0,006$). У них была более высокая активность заболевания (средняя общая оценка врачом 1,7 против 1,2, $p < 0,0001$), было больше функциональных ограничений (СНАQ 0,44 против 0,14, $p < 0,0001$), и они оценивали свое состояние здоровья хуже (средняя общая оценка пациентом 3,5 против 1,8, $p < 0,0001$), чем пациенты с клинически незначимыми результатами скрининга. Регулярные занятия спортом были связаны с более низкой вероятностью получения клинически значимых результатов скрининга (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,49–0,98, $p = 0,039$). Среди всех обследованных пациентов 15,1% получали психотерапевтическое (12,2%) или психофармакотерапевтическое (6,3%) лечение. Среди пациентов с результатами скрининга от умеренной до тяжелой степени 32,1% уже проходили психотерапевтическое (25,9%) или психофармакотерапевтическое (13,6%) лечение. Пациенты, получавшие традиционные синтетические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, сообщали о симптомах депрессии от умеренной до тяжелой степени чаще, чем пациенты, не получавшие их ($p = 0,029$), однако не было выявлено существенных различий

в частоте симптомов тревоги от умеренной до тяжелой степени, в зависимости от их приема ($p=0,121$), а также между пациентами, получавшими и не получавшими биологические препараты [37].

Y. Guo и соавт. в 2024 году описали клинический случай маниакального эпизода у китайского 12-летнего мальчика с ЮИА, госпитализированного в психиатрический стационар в связи с повышенной эмоциональной нестабильностью в течение года, которая значимо ухудшилась в течение месяца. Примерно 80% времени он чувствовал себя подавленным, сообщая о плохом настроении, снижении активности, нанесении самоповреждений острыми предметами, суицидальных мыслях и чувстве нереальности происходящего. Во время депрессивных эпизодов он проявлял раздражительность, громко кричал и избегал социальных взаимодействий. Он также сообщал о слуховых галлюцинациях (слышал, как одноклассники обсуждают его, выкрикивают его имя и призывают его умереть), зрительных галлюцинациях (иногда появляются темные фигуры) и параноидальном бреде (ощущение, что за ним наблюдают и обсуждают его другие люди). При детальной оценке анамнеза пациента Y. Guo и соавт. обнаружили, что появившиеся у пациента эпизоды возбуждения имели временную связь с инъекциями адалимумаба, терапия которым была инициирована незадолго до госпитализации, в связи с диагностированным артритом, связанным с энтезитом (пациент успел получить три инъекции с интервалом в две недели). После второй инъекции пациент начал проявлять агрессивное поведение по отношению к учителям, повышенную раздражительность и нежелание соблюдать личную гигиену. После третьей инъекции у пациента появились такие симптомы, как возбуждение, агрессивное поведение, желание часто выходить на улицу и импульсивные траты. Семейный анамнез показал, что среди его ближайших родственников не было случаев биполярного расстройства. Y. Guo и соавт. расценили данный случай маниакального эпизода, как индуцированный адалимумабом, который, соответственно, был отменен, и после выписки из психиатрического стационара, на фоне терапии луразидоном и клоназепамом, эмоциональное состояние пациента оставалось стабильным [38].

D. Tezer и соавт. в 2025 году опубликовали результаты оценки степени когнитивных нарушений у 79 турецких детей с ЮИА

в возрасте от 8 до 17 лет и 81 здорового ребенка, сопоставимых по возрасту и полу, с использованием компьютеризированного набора нейрокогнитивных тестов «Показатели жизнедеятельности центральной нервной системы». У детей с ЮИА наблюдался статистически значимый когнитивный дефицит по различным параметрам ($p < 0,05$), что было связано с повышенной распространенностью психических заболеваний на протяжении всей жизни и снижением общего качества жизни по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$). Было показано, что различные варианты ЮИА, за исключением олигоартрита, значительно повышают риск нейрокогнитивных нарушений (диапазон ОШ 3,1–5,1, 95% ДИ 1,163–19,980). Кроме того, активная стадия заболевания была определена как специфический фактор риска, повышающий вероятность снижения когнитивных функций в 4,3 раза (ОШ 4,363, 95% ДИ 1,095–17,378) [39].

Y.N. Brandelli и соавт. в 2025 году опубликовали результаты исследования роли перфекционизма в развитии интернализирующих симптомов у 156 канадских подростков с ЮИА и их родителей, заполнивших пациентские и родительские шкалы перфекционизма, катастрофизации боли, страха боли, скрытности, тревоги и депрессии. Полностью заполненные опросники были получены от 129 пациентов и 140 родителей, в обеих группах преобладали участники женского пола (67,9 и 94,9% соответственно), средний возраст детей составил 15,29 года, родителей — 45,24 года. Более половины пациентов на момент исследования находились в активной фазе заболевания (59,1%) и страдали от хронической боли (50,4%), у многих отмечалась тревога (25%) и депрессия (36%), как в пограничных, так и в клинических пределах. Средние показатели катастрофизации боли, перфекционизма и страха боли соответствовали другим, ранее обследованным выборкам пациентов с хронической болью. В большинстве случаев наблюдались слабые или умеренные положительные корреляции между показателями перфекционизма, катастрофизации боли, страха боли и тревоги и депрессии у пациентов и их родителей, кроме отсутствия корреляции между показателями родительского перфекционизма и детской тревогой и депрессией, тогда как собственный перфекционизм косвенно предсказывал симптомы тревоги и депрессии через катастрофизацию боли [40].

Т. Saini и соавт. в 2025 году в Клинике иммунного и поведенческого здоровья Стэнфордского университета (Соединенные Штаты Америки) впервые описали 3 клинических случая одновременного развития ОКР и артрита, связанного с энтезитом, после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у девочки 15 лет, девочки 14 лет и мальчика 9 лет. У всех трех пациентов в клинической картине преобладали психиатрические симптомы. Несмотря на то что как при физикальном осмотре, так и по данным визуализации у всех трех пациентов были обнаружены выраженные признаки воспаления суставов, все пациенты сообщали о низком уровне боли как в периоды обострения, так и в периоды относительной ремиссии. Авторы отметили, что, возможно, когда пациенты страдают от тяжелого ОКР, депрессии и психоза, боль в суставах и скованность часто остаются на втором плане, и предположили, что коморбидные воспалительные заболевания суставов у психиатрических пациентов могут диагностироваться недостаточно, а соответственно, должны активно исключаться, не зависимо от наличия или отсутствия значимых суставных жалоб у пациентов. Кроме того, Т. Saini и соавт. указали, что ранее, на примере взрослых пациентов, сообщалось о значимой ассоциации между ОКР и АС и ПсА, но не РА или остеоартритом, что может объяснять тот факт, что все 3 впервые описанных случая одновременного развития ОКР и ЮИА оказались именно артритом, связанным с энтезитом, указывая на возможную патогенетическую связь между ОКР и спондилоартритами, которая требует дальнейшего изучения [41].

Во второй части статьи будут рассмотрены вопросы нарушений психического здоровья у детей с системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Разработка концепции и план исследования: Сантимов А.В., Гречаный С.В. Интерпретация результатов: Сантимов А.В., Гречаный С.В. Обзор литературы и подготовка рукописи: Сантимов А.В., Слизовский Н.В. Критический обзор и редактирование: Гречаный С.В., Новик Г.А. Общее руководство: Новик Г.А.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Concept development and study design: Santimov A.V., Grechaniy S.V. Interpretation of results: Santimov A.V., Grechaniy S.V. Literature review and manuscript preparation: Santimov A.V., Slizovsky N.V. Critical review and editing: Grechaniy S.V., Novik G.A. General supervision: Novik G.A.

All authors read and approved the final version before publication.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Fair D.C., Cunningham N.R., Knight A.M. The Elephant in the Rheum: Time to Address Mental Health as a Priority in Pediatric Rheumatology. *J Rheumatol.* 2023;50(6):726–729. <https://doi.org/10.3899/jrheum.230057>.
2. Абросимов И.Н., Ялтонский В.М., Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Ламчева Е.И., Тимашков А.Ю. и др. Психологические особенности пациентов с ревматоидным артритом, имеющих выраженные тревожно-депрессивные переживания. *Современная ревматология.* 2025;19(1):64–71. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-1-64-71>.
3. Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Решетняк Т.М., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б. и др. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(2):176–185. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-176-185>.
4. Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Решетняк Т.М. Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):392–397. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.05.202208>.
5. Абросимов И.Н., Ялтонский В.М., Сирота Н.А., Лисицына Т.А., Ялтонская А.В., Лиля А.М. Иммуновоспалительные ревматические заболевания: роль восприятия болезни и совладания с ней в психологической адаптации пациента. *Современная ревматология.* 2022;16(6):20–25. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-20-25>.
6. Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Скрининг тревоги, депрессии и стрессо-

- вой напряженности у больных ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями в начале пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):676–683. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-676-683>.
7. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):109–117. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-109-117>.
 8. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Близнецовый метод в изучении влияния генетических и семейных факторов на коморбидность хронической мышечно-скелетной боли, тревоги и депрессии у детей и подростков. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2022;22(4):52–63.
 9. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. История изучения ювенильной фибромиалгии: к 40-летию первого описания. Часть I. Эпидемиология, этиология и патогенез, диагностические критерии. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(2):47–72. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.89.74.005>.
 10. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Вторичная фибромиалгия у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2024;18(3):99–106. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-3-99-106>.
 11. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. История изучения ювенильной фибромиалгии: к 40-летию первого описания. Часть II. Клиническая картина. Дифференциальная диагностика. Коморбидность. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(3):40–51. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.68.82.004>.
 12. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Вторичная фибромиалгия при остеоартрите и гипермобильности суставов у детей. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(1):129–142. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.30.28.010>.
 13. Parvaneh J.V., Modaress S., Zahed G., Rahmani K., Shiari R. Prevalence of generalized joint hypermobility in children with anxiety disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):337. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03377-0>.
 14. de Vries J., Verbunt J., Stubbe J., Visser B., Ramaekers S., Calders P. et al. Generalized Joint Hypermobility and Anxiety in Adolescents and Young Adults, the Impact on Physical and Psychosocial Functioning. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):525. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050525>.
 15. Tedla J.S., Asiri F., Alshahrani M.S., Gular K. Hypermobility among children with autism spectrum disorders and its correlation with anthropometric characteristics. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(4):1076–1080. <https://doi.org/10.47391/JPMA.436>.
 16. Kindgren E., Quiñones Perez A., Knez R. Prevalence of ADHD and Autism Spectrum Disorder in Children with Hypermobility Spectrum Disorders or Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome: A Retrospective Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:379–388. <https://doi.org/10.2147/NDT.S290494>.
 17. Warnink-Kavelaars J., de Koning L.E., Rombaut L., Menke L.A., Alsem M.W., van Oers H.A. et al. Pediatric Heritable Connective Tissue Disorder study group. Heritable connective tissue disorders in childhood: Decreased health-related quality of life and mental health. *Am J Med Genet A*. 2022;188(7):2096–2109. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62750>.
 18. Eccles J.A., Quadt L., McCarthy H., Davies K.A., Bond R., David A.S. et al. Variant connective tissue (joint hypermobility) and its relevance to depression and anxiety in adolescents: a cohort-based case-control study. *BMJ Open*. 2022;12(12):e066130. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066130>.
 19. Romeo D.M., Moro M., Pezone M., Venezia I., Mirra F., De Biase M. et al. Relationship and New Perspectives in Joint Hypermobility in Children with Autism Spectrum Disorder: Preliminary Data. *J Pers Med*. 2023;13(12):1723. <https://doi.org/10.3390/jpm13121723>.
 20. Hertel A.K., Jones J.T., Lytch A., Cramer E., Schroeder A., Black W.R. Prevalence of psychiatric and sleep disorders and their impact on quality of life in children with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: an observational study. *Rheumatol Int*. 2025;45(4):81. <https://doi.org/10.1007/s00296-025-05836-0>.
 21. Sokol O.E., Biggs E.E., Berger A.S., Simons L.E., Bhandari R.P. The Relationship Between Fatigue, Pain Interference, Pain-Related Distress, and Avoidance in Pediatric Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Children (Basel)*. 2025;12(2):170. <https://doi.org/10.3390/children12020170>.
 22. Mann C.M., Schanberg L.E., Wang M., von Scheven E., Lucas N., Hernandez A. et al. Identifying clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res*. 2020;29(9):2573–2584. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02513-6>.
 23. Сантимов А.В. Психосоматические аспекты хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2020.
 24. Hanns L., Radziszewska A., Suffield L., Josephs F., Chaplin H., Peckham H. et al. Association of Anxiety With Pain and Disability but Not With Increased Measures of Inflammation in Adolescent Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1266–1274. <https://doi.org/10.1002/acr.24006>.
 25. Kyllönen M.S., Ebeling H., Kautiainen H., Puolakka K., Vähäsalo P. Psychiatric disorders in incident

- patients with juvenile idiopathic arthritis — a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00599-x>.
26. Kosola S., Relas H. Patients with psychiatric diagnoses have lower quality of life than other patients with juvenile rheumatic disease: a prospective study. *Rheumatology* (Oxford). 2021;60(12):5560–5566. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab150>.
 27. Fair D.C., Nocton J.J., Panepinto J.A., Yan K., Zhang J., Rodriguez M. et al. Anxiety and Depressive Symptoms in Juvenile Idiopathic Arthritis Correlate With Pain and Stress Using PROMIS Measures. *J Rheumatol.* 2022;49(1):74–80. <https://doi.org/10.3899/jrheum.210101>.
 28. Berthold E., Dahlberg A., Jöud A., Tydén H., Månsson B., Kahn F. et al. The risk of depression and anxiety is not increased in individuals with juvenile idiopathic arthritis — results from the south-Swedish juvenile idiopathic arthritis cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00765-9>.
 29. Delcoigne B., Horne A., Reutfors J., Askling J. Risk of Psychiatric Disorders in Juvenile Idiopathic Arthritis: Population- and Sibling-Controlled Cohort and Cross-Sectional Analyses. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(5):277–284. <https://doi.org/10.1002/acr2.11549>.
 30. Livermore P., Ainsworth S., Beesley R., Douglas S., Earle E., Wilson D. et al. The current mental health status of children and young people with JIA, and their wider family: a charity partner collaboration survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;21(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00898-5>.
 31. Li L., Merchant M., Gordon S., Lang B., Ramsey S., Huber A.M. et al. High Rates of Symptoms of Major Depressive Disorder and Panic Disorder in a Canadian Sample of Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2023;50(6):804–808. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220067>.
 32. Roemer J., Klein A., Horneff G. Prevalence and risk factors of depressive symptoms in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2023;43(8):1497–1505. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05323-4>.
 33. Kyllönen M.S., Kautiainen H., Jääskeläinen E., Puolakka K., Vähäsalo P. Use of psychotropic medication in incident juvenile idiopathic arthritis patients from 2000 to 2014: a case-control cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(5):1192–1197. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/26u6uu>.
 34. Brenner P., Askling J., Hägg D., Brandt L., Stang P., Reutfors J. Association between inflammatory joint disease and severe or treatment-resistant depression: population-based cohort and case-control studies in Sweden. *Gen Hosp Psychiatry.* 2024;89:23–31. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.04.007>.
 35. Pedersen M.J., Høst C., Hansen S.N., Deleuran B.W., Bech B.H. Psychiatric Morbidity Is Common Among Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A National Matched Cohort Study. *J Rheumatol.* 2024;51(2):181–188. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-0084>.
 36. Milatz F., Albrecht K., Minden K., Marschall U., Klotzsche J., Callhoff J. Mental comorbidities in adolescents and young adults with juvenile idiopathic arthritis: an analysis of German nationwide health insurance data. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2024;22(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00948-y>.
 37. Milatz F., Klotzsche J., Niewerth M., Sengler C., Windschall D., Kallinich T. et al. Anxiety and depression symptoms in adolescents and young adults with juvenile idiopathic arthritis: results of an outpatient screening. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):82. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03312-x>.
 38. Guo Y., Li J., Hu R., Tan J., Luo H., Zhang Z. et al. Adalimumab-induced manic episode in an adolescent with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):596. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06037-y>.
 39. Tezer D., Başay B.K., Başay Ö., Yener G.O., Yüksel S. Cognitive performance, psychiatric comorbidities, and quality of life in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis: a comparative analysis with healthy controls. *Child Neuropsychol.* 2025;31(5):692–710. <https://doi.org/10.1080/09297049.2024.2426272>.
 40. Brandelli Y.N., Mackinnon S.P., Chambers C.T., Parker J.A., Huber A.M., Stinson J.N. et al. Understanding the role of perfectionism in contributing to internalizing symptoms in youth with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.* 2025;50(2):175–186. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsae100>.
 41. Saini T., Ma M., Sandberg J., Farhadian B., Manko C., Xie Y. et al. New-Onset OCD and Juvenile Enthesitis-Related Arthritis after COVID-19 (Three Cases). *Dev Neurosci.* 2025:1–13. <https://doi.org/10.1159/000545137>.

REFERENCES

1. Fair D.C., Cunningham N.R., Knight A.M. The Elephant in the Rheum: Time to Address Mental Health as a Priority in Pediatric Rheumatology. *J Rheumatol.* 2023;50(6):726–729. <https://doi.org/10.3899/jrheum.230057>.
2. Abrosimov I.N., Yaltonskiy V.M., Lisitsyna T.A., Abramkin A.A., Lamcheva E.I., Timashkov A.Yu. et al. Psychological characteristics of patients with rheumatoid arthritis with severe anxiety and depression. *Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(1):64–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-1-64-71>.
3. Borisova A.B., Lisitsyna TA, Veltishchev D.Y., Reshetnyak T.M., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B.,

- et al. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):176–185 (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-176-185>.
4. Borisova A.B., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Y., Reshetnyak T.M. Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: Association with activity and the course of rheumatic disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):392–397 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.05.202208>.
 5. Abrosimov I.N., Yaltonsky V.M., Sirota N.A., Lisitsyna T.A., Yaltonskaya A.V., Lila A.M. Immunoinflammatory rheumatic diseases: the role of the perception of the disease and coping with it in the psychological adaptation of the patient. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):20–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-20-25>.
 6. Borisova A.B., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., Nasonov E.L. Anxiety, depression and stress tension screening in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases at the onset of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):676–683 (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-676-683>.
 7. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-109-117>.
 8. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. The twin method in the study of the influence of genetic and family factors on the comorbidity of chronic musculoskeletal pain, anxiety and depression in children and adolescents. *Issues of mental health of children and adolescents*. 2022;22(4):52–63. (In Russ.).
 9. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. History of the study of juvenile fibromyalgia: on the 40th anniversary of the first description. Part I. Epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnostic criteria. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(2):47–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.89.74.005>.
 10. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. Secondary fibromyalgia in children with immune-inflammatory rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):99–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-3-99-106>.
 11. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. The history of the study of juvenile fibromyalgia: on the 40th anniversary of the first description. Part II. Clinical presentation. Differential diagnosis. Comorbidity. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(3):40–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.68.82.004>.
 12. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. Secondary fibromyalgia in osteoarthritis and joint hypermobility in children. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(1):129–142. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.30.28.010>.
 13. Parvaneh J.V., Modares S., Zahed G., Rahmani K., Shiari R. Prevalence of generalized joint hypermobility in children with anxiety disorders. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2020;21(1):337. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03377-0>.
 14. de Vries J., Verbunt J., Stubbe J., Visser B., Ramaekers S., Calders P. et al. Generalized Joint Hypermobility and Anxiety in Adolescents and Young Adults, the Impact on Physical and Psychosocial Functioning. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):525. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050525>.
 15. Tedla J.S., Asiri F., Alshahrani M.S., Gular K. Hypermobility among children with autism spectrum disorders and its correlation with anthropometric characteristics. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(4):1076–1080. <https://doi.org/10.47391/JPMA.436>.
 16. Kindgren E., Quiñones Perez A., Knez R. Prevalence of ADHD and Autism Spectrum Disorder in Children with Hypermobility Spectrum Disorders or Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome: A Retrospective Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:379–388. <https://doi.org/10.2147/NDT.S290494>.
 17. Warnink-Kavelaars J., de Koning L.E., Rombaut L., Menke L.A., Alsem M.W., van Oers H.A. et al. Pediatric Heritable Connective Tissue Disorder study group. Heritable connective tissue disorders in childhood: Decreased health-related quality of life and mental health. *Am J Med Genet A*. 2022;188(7):2096–2109. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62750>.
 18. Eccles J.A., Quadt L., McCarthy H., Davies K.A., Bond R., David A.S. et al. Variant connective tissue (joint hypermobility) and its relevance to depression and anxiety in adolescents: a cohort-based case-control study. *BMJ Open*. 2022;12(12):e066130. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066130>.
 19. Romeo D.M., Moro M., Pezone M., Venezia I., Mirra F., De Biase M. et al. Relationship and New Prospectives in Joint Hypermobility in Children with Autism Spectrum Disorder: Preliminary Data. *J Pers Med*. 2023;13(12):1723. <https://doi.org/10.3390/jpm13121723>.
 20. Hertel A.K., Jones J.T., Lytch A., Cramer E., Schroeder A., Black W.R. Prevalence of psychiatric and sleep disorders and their impact on quality of life in children with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: an observational study. *Rheumatol Int*. 2025;45(4):81. <https://doi.org/10.1007/s00296-025-05836-0>.
 21. Sokol O.E., Biggs E.E., Berger A.S., Simons L.E., Bhandari R.P. The Relationship Between Fatigue, Pain Interference, Pain-Related Distress, and Avoidance in Pediatric Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Children (Basel)*. 2025;12(2):170. <https://doi.org/10.3390/children12020170>.
 22. Mann C.M., Schanberg L.E., Wang M., von Scheven E., Lucas N., Hernandez A. et al. Identifying

- clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res.* 2020;29(9):2573–2584. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02513-6>.
23. Santimov A.V. Psychosomatic aspects of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis. PhD thesis. Saint Petersburg; 2020.
 24. Hanns L., Radziszewska A., Suffield L., Josephs F., Chaplin H., Peckham H. et al. Association of Anxiety With Pain and Disability but Not With Increased Measures of Inflammation in Adolescent Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1266–1274. <https://doi.org/10.1002/acr.24006>.
 25. Kyllönen M.S., Ebeling H., Kautiainen H., Puolakka K., Vähäsalo P. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis — a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00599-x>.
 26. Kosola S., Relas H. Patients with psychiatric diagnoses have lower quality of life than other patients with juvenile rheumatic disease: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5560–5566. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab150>.
 27. Fair D.C., Nocton J.J., Panepinto J.A., Yan K., Zhang J., Rodriguez M. et al. Anxiety and Depressive Symptoms in Juvenile Idiopathic Arthritis Correlate With Pain and Stress Using PROMIS Measures. *J Rheumatol.* 2022;49(1):74–80. <https://doi.org/10.3899/jrheum.210101>.
 28. Berthold E., Dahlberg A., Jöud A., Tydén H., Månsson B., Kahn F. et al. The risk of depression and anxiety is not increased in individuals with juvenile idiopathic arthritis — results from the south-Swedish juvenile idiopathic arthritis cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00765-9>.
 29. Delcoigne B., Horne A., Reutfors J., Askling J. Risk of Psychiatric Disorders in Juvenile Idiopathic Arthritis: Population- and Sibling-Controlled Cohort and Cross-Sectional Analyses. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(5):277–284. <https://doi.org/10.1002/acr2.11549>.
 30. Livermore P., Ainsworth S., Beesley R., Douglas S., Earle E., Wilson D. et al. The current mental health status of children and young people with JIA, and their wider family: a charity partner collaboration survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;21(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00898-5>.
 31. Li L., Merchant M., Gordon S., Lang B., Ramsey S., Huber A.M. et al. High Rates of Symptoms of Major Depressive Disorder and Panic Disorder in a Canadian Sample of Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2023;50(6):804–808. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220067>.
 32. Roemer J., Klein A., Horneff G. Prevalence and risk factors of depressive symptoms in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2023;43(8):1497–1505. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05323-4>.
 33. Kyllönen M.S., Kautiainen H., Jääskeläinen E., Puolakka K., Vähäsalo P. Use of psychotropic medication in incident juvenile idiopathic arthritis patients from 2000 to 2014: a case-control cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(5):1192–1197. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/26u6uu>.
 34. Brenner P., Askling J., Hägg D., Brandt L., Stang P., Reutfors J. Association between inflammatory joint disease and severe or treatment-resistant depression: population-based cohort and case-control studies in Sweden. *Gen Hosp Psychiatry.* 2024;89:23–31. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.04.007>.
 35. Pedersen M.J., Høst C., Hansen S.N., Deleuran B.W., Bech B.H. Psychiatric Morbidity Is Common Among Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A National Matched Cohort Study. *J Rheumatol.* 2024;51(2):181–188. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-0084>.
 36. Milatz F., Albrecht K., Minden K., Marschall U., Klotzsche J., Callhoff J. Mental comorbidities in adolescents and young adults with juvenile idiopathic arthritis: an analysis of German nationwide health insurance data. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2024;22(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00948-y>.
 37. Milatz F., Klotsche J., Niewerth M., Sengler C., Windschall D., Kallinich T. et al. Anxiety and depression symptoms in adolescents and young adults with juvenile idiopathic arthritis: results of an outpatient screening. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):82. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03312-x>.
 38. Guo Y., Li J., Hu R., Tan J., Luo H., Zhang Z. et al. Adalimumab-induced manic episode in an adolescent with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):596. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06037-y>.
 39. Tezer D., Başay B.K., Başay Ö., Yener G.O., Yüksel S. Cognitive performance, psychiatric comorbidities, and quality of life in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis: a comparative analysis with healthy controls. *Child Neuropsychol.* 2025;31(5):692–710. <https://doi.org/10.1080/09297049.2024.2426272>.
 40. Brandelli Y.N., Mackinnon S.P., Chambers C.T., Parker J.A., Huber A.M., Stinson J.N. et al. Understanding the role of perfectionism in contributing to internalizing symptoms in youth with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.* 2025;50(2):175–186. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsae100>.
 41. Saini T., Ma M., Sandberg J., Farhadian B., Maniko C., Xie Y. et al. New-Onset OCD and Juvenile Enthesitis-Related Arthritis after COVID-19 (Three Cases). *Dev Neurosci.* 2025:1–13. <https://doi.org/10.1159/000545137>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Андрей Вячеславович Сантимов** — к.м.н., доцент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; доцент кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. E-mail: a.santimoff@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623>; SPIN: 1362-9140

Северин Вячеславович Гречаный — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии. E-mail: svgrechany@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>; SPIN: 2836-8820

Геннадий Айзикович Новик — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. E-mail: ga_novik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>; SPIN: 6289-0209

Николай Владимирович Слизовский — к.м.н., доцент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. E-mail: nataliaslizovskaya@yandex.ru; / <https://orcid.org/0009-0009-3041-3432>; SPIN: 2955-6225

AUTHORS' INFO

✉ **Andrey V. Santimov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Therapy and Rheumatology named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: a.santimoff@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623>; SPIN: 1362-9140

Severin V. Grechaniy — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology. E-mail: svgrechany@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>; SPIN: 2836-8820

Gennadiy A. Novik — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, Faculty of Physician and Continuing Professional Education. E-mail: ga_novik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>; SPIN: 6289-0209

Nikolai V. Slizovsky — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, Faculty of Physician and Continuing Professional Education. E-mail: nataliaslizovskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3041-3432>; SPIN: 2955-6225

УДК 616-056.52-089+618.2-08-06+616.89-008.454
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.95.37.005>

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Нина Гивиевна Корбесова¹, Юрий Павлович Успенский¹, Заурбек Хазбиевич Гулунов¹, Фарид Чингизовна Алиева³, Евгений Сергеевич Глущенко⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

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

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

⁴ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, Российская Федерация

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Корбесова Н.Г., Успенский Ю.П., Гулунов З.Х., Алиева Ф.Ч., Глущенко Е.С. Влияние бариатрической операции на течение беременности и состояние здоровья женщин с ожирением. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):56–67. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.95.37.005>.

Поступила: 16.12.2025

Одобрена: 26.01.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Хронические заболевания могут оказывать значительное влияние на течение беременности и здоровье новорожденного, выступая потенциальными факторами риска. Настоящий обзор направлен на систематизацию данных о специфике беременности у женщин с ожирением, а также у тех, кто перенес бариатрическую операцию. Результаты показывают, что женщинам с избыточным весом, планирующим беременность, рекомендуется предварительное снижение массы тела, поскольку ожирение связано с повышенным риском осложнений как для матери, так и для ребенка. Бариатрическая хирургия признана эффективным методом коррекции веса и снижения акушерских и неонатальных рисков. Однако между операцией и зачатием следует выдерживать интервал не менее одного года. Ведение беременности у таких пациенток требует участия междисциплинарной команды специалистов, обладающих компетенциями в области постбариатрического ухода. Учитывая повышенную вероятность психических нарушений, особенно депрессивных состояний, необходимо регулярное наблюдение за психоэмоциональным состоянием женщин, предоставление психологической поддержки и обучение принципам здорового образа жизни в период беременности и после родов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, бариатрическая операция, беременность, осложнения, депрессия

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

✉ Нина Гивиевна Корбесова. E-mail: korbesova1998@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.95.37.005>

IMPACT OF BARIATRIC SURGERY ON PREGNANCY COURSE AND MATERNAL HEALTH IN WOMEN WITH OBESITY

Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Nina G. Korbesova¹, Yuriy P. Uspenskiy¹, Zaurbek Kh. Gulunov¹, Farida Ch. Alieva³, Evgenii S. Glushchenko⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

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

³ Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

⁴ City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, 14 Vavilovskiy str., Saint Petersburg, 195257, Russian Federation

For citation: Fominykh Yu.A., Korbesova N.G., Uspenskiy Yu.P., Gulunov Z.Kh., Alieva F.Ch., Glushchenko E.S. Impact of bariatric surgery on pregnancy course and maternal health in women with obesity. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):56–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.95.37.005>.

Received: 16.12.2025

Revised: 26.02.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Chronic diseases can significantly impact pregnancy and the health of the newborn, acting as potential risk factors. This review aims to systematize data on the specifics of pregnancy in obese women, as well as in those who have undergone bariatric surgery. The results indicate that prenatal weight loss is recommended for overweight women planning pregnancy, as obesity is associated with an increased risk of complications for both mother and child. Bariatric surgery is recognized as an effective method for weight management and reducing obstetric and neonatal risks. However, an interval of at least one year should be maintained between surgery and conception. Pregnancy management in these patients requires the participation of a multidisciplinary team of specialists with expertise in postbariatric care. Given the increased risk of mental disorders, particularly depression, regular monitoring of the psychoemotional state of women, provision of psychological support, and education on healthy lifestyle principles during pregnancy and after childbirth are essential.

KEYWORDS: obesity, bariatric surgery, pregnancy, complications, depression

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

✉ Nina G. Korbesova. E-mail: korbesova1998@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

С учетом растущих рисков, связанных с ожирением у женщин репродуктивного возраста и их детей, необходимо внедрение эффективных терапевтических стратегий. Хотя основным методом остается модификация образа жизни, бариатрическая хирургия занимает важное место в лечении морбидного ожирения. Ее преимущество заключается в быстром снижении массы тела, что способствует улучшению качества жизни и снижению риска осложнений. При этом важно учитывать психосоциальный контекст, который играет ключевую роль в поддержании здоровья как в период беременности, так и на других жизненных этапах. Понимание психологических факторов, влияющих на развитие и течение соматических заболеваний, позволяет повысить эффективность клинической практики за счет междисциплинарного подхода.

Настоящий обзор посвящен вопросам снижения массы тела у женщин репродуктивного возраста, включая преимущества и риски бариатрической операции. Также анализируется влияние хирургического вмешательства на течение беременности и акушерские исходы, с учетом комплексного медицинского и психологического контекста.

БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Бариатрическая операция представляет собой инвазивное вмешательство, направленное на уменьшение объема желудка, снижение всасывания питательных веществ или сочетание этих механизмов. Современные исследования подтверждают, что такие процедуры вызывают не только анатомические, но и гормональные изменения, что привело к расширению термина до «метаболическая и бариатрическая хирургия» (МБХ). Наиболее распространенные методы включают рукавную гастрэктомию (РГ), шунтирование желудка по Ру (ШЖР) и регулируемое желудочное бандажирование (РЖБ).

- РГ предполагает удаление большей части желудка, что уменьшает его объем примерно на 75% и снижает аппетит за счет уменьшения количества грелин-продуцирующих клеток.
- РГШ сочетает ограничение объема желудка (до 15–30 мл) с нарушением всасывания, перенаправляя пищу в дистальные отделы тонкого кишечника. Это способствует снижению аппетита

и улучшению гликемического контроля благодаря повышенной секреции гормонов GLP-1 и PYY.

- РГБ включает установку регулируемого бандажа на верхнюю часть желудка, создающего небольшой резервуар с узким выходом, что ограничивает объем потребляемой пищи и регулируется через подкожный порт.

С учетом новых данных о патогенезе ожирения, МБХ рекомендуется пациентам с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м² вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, а также может рассматриваться при ИМТ 30–34,9 кг/м² при наличии метаболических нарушений. Для азиатской популяции порог клинического ожирения снижен до ИМТ >25 кг/м², а показания к хирургии начинаются с ИМТ $>27,5$ кг/м² [1–3].

Метаанализы и обзоры литературы демонстрируют широкий спектр положительных эффектов от хирургического лечения ожирения: снижение риска онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений, синдрома поликистозных яичников, камнеобразования, альбуминурии, недержания, пищевода Барретта и ретинопатии. Наблюдается также улучшение состояния тазового дна и снижение симптомов пролапса и колоректальных нарушений [4]. Длительное сохранение сниженного веса способствует лучшему контролю диабета, сокращению потребности в медикаментах и повышению физической активности [5, 6]. Улучшается общее и связанное со здоровьем качество жизни, психоэмоциональное состояние, уменьшается выраженность депрессии и тревожности [7].

Более половины бариатрических операций выполняются женщинам репродуктивного возраста [8], что подчеркивает важность оценки их специфических преимуществ. Исследования показывают улучшение физического и психического самочувствия, памяти, настроения, самоконтроля, самооценки и восприятия собственного тела [9, 10]. Отмечается рост уверенности, снижение тревожности, ощущение личной ценности и повышение мотивации к родительству [10]. Фиксируется также улучшение сексуальной функции: повышение либидо, качества возбуждения, оргазма, удовлетворения и снижение болевых ощущений [9, 10].

Однако в большинстве исследований не уточняется, проходили ли пациенты абдоминопластику, что затрудняет оценку ее вли-

яния на психофизическое состояние. При этом значительная потеря веса может сопровождаться избытком кожи в области живота, бедер, рук, груди и лица, вызывая физический дискомфорт, кожные инфекции, ограничение подвижности и психологические проблемы. Одно из исследований показало, что абдоминопластика может снижать риск повторного набора веса после РГШ, хотя причины этого остаются неясными [11].

Несмотря на многочисленные преимущества, бариатрическая хирургия может сопровождаться побочными эффектами: тошнотой, рвотой, рефлюксом, демпинг-синдромом, нарушением всасывания и дефицитом витаминов и минералов [12]. Некоторые пациенты продолжают употреблять низкокачественную пищу после операции, что подчеркивает необходимость образовательных программ до и после вмешательства. Возможны также соматические осложнения (боль, усталость, анемия) и частые госпитализации [13].

Особую обеспокоенность вызывает влияние операции на психическое здоровье: зафиксированы случаи самоповреждений, суицидальных попыток и завершенных суицидов [14, 15]. Психологическое состояние пациента играет ключевую роль в успешности лечения, поэтому психиатрическая оценка должна быть обязательной частью предоперационного обследования. Руководства Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) рекомендуют исключать пациентов с острыми психическими расстройствами из числа кандидатов на хирургическое лечение.

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Для женщин репродуктивного возраста, перенесших бариатрическую операцию, использование контрацепции является обязательной мерой в ранний послеоперационный период. Наиболее предпочтительным методом считается внутриматочная спираль, поскольку эффективность пероральных контрацептивов может снижаться из-за нарушенного всасывания питательных веществ [1, 16]. Исследования показывают, что выбор метода контрацепции не влияет на динамику снижения веса в течение первого года после операции. Тем не менее, несмотря на рекомендации избегать беременности в ранний послеоперационный период, до трети пациенток не используют никакие средства контрацепции [17].

Необходимость контрацепции после хирургического вмешательства обусловлена потенциальными рисками как для матери, так и для плода. В клинической практике часто рекомендуется отложить беременность минимум на два года после операции, поскольку в течение первых 12–24 месяцев происходит интенсивное снижение массы тела и возрастает вероятность дефицита жизненно важных микроэлементов [18]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, женщинам следует принимать комплексные витаминно-минеральные добавки до зачатия и на протяжении всей беременности. Рекомендуется предварительное биохимическое обследование для определения индивидуальных потребностей. В состав добавок должны входить: медь (2 мг), цинк (8–15 мг на 1 мг меди), кальций (1200–1500 мг в разделенных дозах), селен (50 мкг), фолиевая кислота (0,4–1 мг, при ожирении или диабете — 4–5 мг), железо (45–60 мг), тиамин (более 12 мг), витамин D (свыше 40 мкг), витамин E (15 мг), витамин K (90–120 мкг) и бета-каротин (эквивалент витамина A — 5000 ME) [1, 19].

Согласно актуальным рекомендациям, пациенткам следует получать индивидуализированные советы по питанию, учитывающие ИМТ до беременности, прибавку веса в гестационный период и уровень физической активности. Суточное потребление белка должно составлять не менее 60 г, а быстроусвояемые углеводы — ограничиваться. Контроль питания и биохимических показателей должен проводиться регулярно — до, во время и после беременности, с интервалом в три месяца. Также необходимо мониторировать уровень глюкозы и массу тела [19, 20].

Исследования, посвященные влиянию интервала между бариатрической операцией и зачатием, показывают, что беременность, наступившая в течение первого года после вмешательства, может сопровождаться неблагоприятными последствиями. Быстрая потеря веса в этот период может привести к дефициту витамина B₁₂, фолиевой кислоты, анемии [21], недостаточному набору веса во время беременности, снижению гестационного возраста, низкой массе тела при рождении и риску преждевременных родов [22]. При этом тип бариатрической процедуры не оказывает значимого влияния на набор веса в гестационный период [23].

Некоторые исследования не подтверждают наличие связи между временем, прошедшим с момента операции до зачатия, и параметрами

роста плода, особенно при беременности после желудочного шунтирования [24]. Также не выявлено достоверных различий в материнских и неонатальных исходах — таких как гестационная гипертензия и диабет — в зависимости от типа хирургического вмешательства [23]. В то же время имеются данные, что беременность, наступившая спустя 18 месяцев после шунтирования, может сопровождаться повышенным риском кесарева сечения и необходимостью внутривенного введения железа [25]. Отчеты о связи между временем зачатия после операции и массой тела новорожденного остаются противоречивыми [23, 25].

Последние клинические рекомендации не устанавливают фиксированный временной интервал между операцией и зачатием, а ориентированы на достижение стабильной массы тела как ключевой критерий готовности к беременности [1].

Систематические обзоры и метаанализы, посвященные влиянию бариатрических вмешательств на здоровье женщин в период беременности, зачастую не дифференцируют тип проведенной операции. В большинстве случаев выводы основаны на данных, полученных при использовании смешанных методик, таких как гастрешунтирование по Ру. Ниже представлены основные возможные последствия бариатрической хирургии для здоровья беременной женщины [9, 26–31]:

- дефицит микроэлементов и витаминов, особенно железа, витаминов B_{12} , А, К (филлохинон), фолиевой кислоты, а также цинка, селена, витаминов A_1 , B_1 , B_6 и С;
- гормональные изменения, включая повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), прогестерона и эстрадиола, при одновременном снижении андрогенов, андростенедиона и тестостерона; лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) остаются стабильными; данные по антимюллерову гормону (АМГ) противоречивы;
- нормализация менструального цикла и улучшение фертильности;
- снижение риска гестационного диабета, при этом возможны эпизоды гипо- и гипергликемии;
- снижение вероятности развития гестационной гипертензии;
- повышение риска анемии;
- увеличение риска переломов;
- отсутствие влияния на гестационную прибавку веса.

Некоторые исследования дифференцируют последствия бариатрической хирургии в зависимости от ее типа. Так, рестриктивные методы способствуют повышению уровня фолиевой кислоты, не изменяют концентрации витаминов B_{12} и D, положительно влияют на уровень АМГ, не затрагивают уровни ФСГ и эстрадиола, способствуют нормализации менструального цикла и повышению фертильности, а также снижают риск преэклампсии. В то же время мальабсорбционные методы вызывают снижение витамина B_{12} , эстрадиола и ЛГ, повышение ФСГ и ГСПГ, а также колебания уровня тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата, при стабильном уровне андростенедиона. Влияние на регулярность менструального цикла остается спорным [27].

Хотя большинство исследований сравнивают женщин после операции с контрольными группами с аналогичным ИМТ (чаще всего с пациентками с ожирением), некоторые работы включают общую популяцию или женщин с нормальным весом. По сравнению с этими группами, женщины после бариатрической операции все еще демонстрируют повышенную частоту гипертонии и гестационного диабета. Однако их липидный профиль может приближаться к показателям женщин с нормальным весом (например, уровень С-реактивного белка) или даже быть ниже [31, 32].

Гипогликемия и резкие колебания уровня глюкозы у беременных после бариатрической операции встречаются редко, однако диагностика гестационного диабета затруднена. Стандартный тест на толерантность к глюкозе считается ненадежным у таких пациенток [33].

ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Независимо от типа операции, данные о психическом состоянии женщин в период беременности вызывают беспокойство. Отмечается рост числа психических расстройств, особенно депрессии и тревожности, а также увеличение количества случаев самоповреждений и суицидальных попыток. Кроме того, значительная доля женщин употребляет алкоголь (33,5%) и опиоиды (28,5%). Факторы, связанные с депрессивными симптомами, включают семейное положение, желательность беременности и наличие психиатрических диагнозов в анамнезе. Психические расстройства во время беременности могут способствовать повышению риска выкидышей, кровотечений, низкой массы тела

при рождении и негативных последствий для психосоциального развития ребенка. Также они снижают приверженность к дородовому наблюдению, затрудняют формирование навыков самоухода и ухудшают качество взаимодействия матери с ребенком, особенно в связи с риском послеродовой депрессии [34, 35].

Учитывая эти риски, рекомендуется проводить регулярный скрининг психического состояния женщин, перенесших МБХ, до, во время и после беременности. Особое внимание следует уделять выявлению признаков депрессии, тревожности и злоупотребления психоактивными веществами [1].

Помимо клинических расстройств, женщины после бариатрической операции часто испытывают тревожные переживания, влияющие на их психологическое благополучие. Некоторые из них типичны для всех беременных (например, страх за здоровье ребенка), но другие специфичны: опасения по поводу питания и роста плода, желудочно-кишечных симптомов, набора веса, возвращения к дооперационному состоянию, а также общественного осуждения за маленькие порции пищи. Эти страхи возникают вне зависимости от того, была ли беременность запланированной или наступила спонтанно [1].

Дополнительным фактором является чувство стыда, самообвинения и опасения стигматизации, связанной с бариатрическим лечением. Это влияет на ожидания женщин относительно медицинской помощи, доступности информации и готовности обращаться за профессиональной поддержкой. Недостаток качественного дородового ухода и образовательных программ снижает осведомленность о рисках, формирует ошибочные представления о влиянии грудного вскармливания на снижение веса и убеждение, что прибавка веса во время беременности не связана с изменением образа жизни. Все это снижает мотивацию к ведению здорового образа жизни [36].

Хирургическое лечение ожирения, выполненное до наступления беременности, оказывает значительное влияние на ее течение и акушерские результаты. В связи с этим рекомендуется проводить регулярное ультразвуковое наблюдение за развитием плода: на сроках 12 и 20 недель — в рамках первых двух триместров, а затем ежемесячно в III триместре [1].

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Научные данные, включая исследования с участием женщин после смешанных типов

операций, демонстрируют следующие эффекты [8, 26, 27, 37–41]:

- самопроизвольные аборты — данные противоречивы: одни исследования не фиксируют изменений, другие указывают на рост частоты выкидышей;
- врожденные пороки развития — результаты неоднозначны: от отсутствия влияния и снижения риска до возможного увеличения риска;
- преждевременные роды — большинство данных противоречивы, хотя некоторые источники сообщают о повышенном риске;
- перенесенные роды — наблюдается снижение риска;
- кесарево сечение — отчеты расходятся, но есть данные о снижении вероятности незапланированного оперативного родоразрешения;
- акушерские травмы анального сфинктера и послеродовое кровотечение — риск снижен;
- госпитализация новорожденного в отделение интенсивной терапии (ОИТ) — риск повышен;
- перинатальная смертность — либо без изменений, либо с повышением риска;
- малая масса тела для гестационного возраста — риск увеличен;
- низкая масса тела при рождении — также наблюдается рост риска;
- состав тела новорожденного — отмечается снижение мышечной массы и процента жировой ткани;
- большая масса тела для гестационного возраста — риск снижен;
- макросомия плода — также наблюдается снижение риска;
- дефицит витаминов у плода — может привести к нарушениям зрения (витамин А), внутричерепным кровоизлияниям (витамин К), неврологическим и когнитивным расстройствам (витамин В₁₂), а также врожденным порокам (фолиевая кислота).

Большинство исследований сравнивают женщин с ожирением, перенесших бариатрическую операцию, с теми, кто не проходил хирургическое лечение, при этом анализируются преимущественно одноплодные беременности. Однако отдельные работы, посвященные многоплодным беременностям, также выявили связь между бариатрическим вмешательством и задержкой внутриутробного роста. Это проявляется в замедленном развитии подкожной жировой ткани, умень-

шении окружности живота и снижении массы тела новорожденного [42].

По сравнению с общей популяцией, женщины после бариатрической операции чаще сталкиваются с риском преждевременных родов, индукции родовой деятельности, планового и экстренного кесарева сечения, а также рождения ребенка с низкой массой тела для гестационного возраста и при рождении.

Что касается беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), то у женщин, перенесших бариатрическую операцию, по сравнению с пациентками с аналогичным ИМТ без хирургического вмешательства, наблюдается меньшее количество полученных ооцитов, меньшее число замороженных эмбрионов и более низкая масса тела новорожденных. При этом кумулятивный показатель живорождения не демонстрирует статистически значимых различий [43].

Беременные женщины, перенесшие бариатрическую операцию, по сравнению с женщинами с нормальным весом, чаще сталкиваются с рядом осложнений: острыми болями в животе во время беременности, низкой массой тела новорожденного, необходимостью госпитализации ребенка в отделение интенсивной терапии, а также с нарушениями в уровне микроэлементов — пониженным содержанием кальция (ниже 2,5 процентиля) и повышенными концентрациями магния, витамина E, 25-гидроксивитамина D и витамина B₁₂ (выше 97,5 процентиля) [44].

Ключевым фактором, влияющим на эти показатели, является масса тела женщины на момент зачатия. Несмотря на проведенную операцию, большинство женщин беременеют с индексом массы тела выше 30, что может негативно сказаться на акушерских исходах [45]. Однако согласно систематическому обзору 2023 года, не выявлено устойчивых связей между питанием, приемом добавок или массой тела плода и дефицитом микронутриентов [46]. Это говорит о том, что нехватка питательных веществ может возникнуть вне зависимости от массы тела женщины и наличия бариатрической операции в анамнезе.

Психосоциальное состояние женщины также оказывает значительное влияние на течение беременности, родов и послеродовой период. Помимо индивидуальных особенностей, важную роль играют отношения с медицинским персоналом. Для женщин после бариатрической операции особенно важно, чтобы специалисты обладали знаниями в этой области и были готовы обсуждать ее открыто. Эмпатия акушеров и их осведомленность о стигматизации ожирения могут, наоборот,

мешать открытым разговорам о массе тела из-за опасений вызвать у пациентки дискомфорт [36]. Это подчеркивает необходимость профессиональной подготовки медперсонала в сфере межличностного общения, особенно по вопросам ожирения и бариатрии.

Рекомендуется выдерживать интервал не менее одного года между операцией и зачатием, а также регулярно отслеживать нутритивный статус, включая уровни витаминов и минералов. Ведение беременности должно осуществляться междисциплинарной командой, обладающей опытом работы с пациентками после бариатрической хирургии. Учитывая повышенный риск психических расстройств, особенно депрессии, важно проводить регулярный мониторинг психоэмоционального состояния, обеспечивать психологическую поддержку и обучать здоровому образу жизни как во время беременности, так и после родов.

Послеродовой период играет ключевую роль в контроле массы тела, снижении риска хронических заболеваний и подготовке к будущей беременности. Однако сохранение веса после родов может быть связано с нехваткой сна, усталостью, неправильным питанием и низкой физической активностью. И поэтому женщинам с ожирением до или во время беременности крайне важно регулярно контролировать массу тела [47]. Это также актуально для женщин после метаболических и бариатрических операций. В этой группе беременность не препятствует долгосрочной потере веса. Например, при использовании регулируемого желудочного бандажа рекомендуется возвращение к весу до беременности после начала лактации.

Женщины после бариатрической операции могут кормить грудью, но при этом им необходимо контролировать уровень микронутриентов. Пациенткам с гестационным диабетом следует проходить скрининг на диабет 2-го типа в послеродовом периоде [1]. Важным аспектом для всех обсуждаемых групп остается наблюдение за психическим состоянием, включая диагностику послеродовой депрессии и других расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия является эффективным методом лечения морбидного ожирения у женщин репродуктивного возраста и улучшает метаболическое здоровье, фертильность и качество жизни.

Хирургическое вмешательство способствует выраженному снижению массы тела,

улучшению метаболического профиля, нормализации менструального цикла и повышению фертильности. Оно снижает риск гестационного диабета, гипертензии, макросомии и ряда других осложнений. Вместе с тем бариатрическая операция сопровождается риском дефицита витаминов и микроэлементов, анемии, нарушений всасывания, а также требует строгого контроля питания и регулярного биохимического мониторинга. Важным выводом является необходимость отсрочки беременности до стабилизации веса и коррекции нутритивного статуса.

Особое внимание уделяется психическому здоровью: после операции повышается частота депрессии, тревожности и самоповреждающего поведения. Эти состояния могут усугубляться во время беременности, влияя на приверженность лечению, качество дородового наблюдения и исходы для ребенка.

Акушерские исходы после бариатрической операции остаются неоднозначными: снижается риск макросомии и переносенной беременности, но повышается вероятность рождения детей с малой массой тела для гестационного возраста, госпитализации в ОИТ и дефицита микроэлементов. Эти данные подчеркивают необходимость индивидуализованного наблюдения, частых ультразвуковых исследований и междисциплинарного подхода.

Оптимальная стратегия — планирование беременности после стабилизации веса, регулярный нутритивный контроль, психологический скрининг и междисциплинарное ведение. Такой подход позволяет минимизировать риски и повысить безопасность беременности после бариатрической операции.

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.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shawe J., Ceulemans D., Akhter Z., Neff K., Hart K., Heslehurst N. et al. Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev.* 2019;(20):1507–1522.
2. Eisenberg D., Shikora S.A., Aarts E., Aminian A., Angrisani L., Cohen R.V. et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2023;(33):3–14.
3. Корнюшин О.В., Байрашева В.К., Данилов И.Н. Влияние метаболической хирургии на течение сердечно-сосудистых заболеваний. *University Therapeutic Journal.* СПб. 2021;3(3):127–139.
4. Leshem A., Shimonov M., Amir H., Gordon D., Groutz A. Effects of Bariatric Surgery on Female Pelvic Floor Disorders. *Urology.* 2017;(105):42–47.
5. Nedeljkovic-Arsenovic O., Banovic M., Radenkov D., Rancic N., Polovina S., Micic D. et al. Five-Year Outcomes in Bariatric Surgery Patients. *Medicina.* 2020;(56):669.
6. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при МС решенные и нерешенные вопросы. *University Therapeutic Journal.* СПб. 2019;1(1):84–102.
7. Efferding C., König D., Klaus A., Jagsch R. Emotion regulation and mental well-being before and six months after bariatric surgery. *Eat Weight Disord.* 2017;22:353–360.
8. Akhter Z., Rankin J., Ceulemans D., Ngongalah L., Ackroyd R., Devlieger R. et al. Pregnancy after bariatric surgery and adverse perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16:e1002866.
9. Paul R., Andersson E., Wirén M., Frisk J. Health-Related Quality of Life, Sexuality and Hormone Status after Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass in Women. *Obes Surg.* 2020;30:493–500.
10. Nilsson-Condori E., Järholm S., Thurin-Kjellberg A., Hedenbro J., Friberg B.A. New Beginning: Young Women's Experiences and Sexual Function 18 Months After Bariatric Surgery. *Sex Med.* 2020;(8):730–739.
11. Sandvik J., Hole T., Klöckner C., Kulseng B., Wibe A. The Impact of Post-bariatric Abdominoplasty on Secondary Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Front Endocrinol.* 2020;(11):459.

12. Mechanic J.I., Apovian C., Brethauer S., Garvey W.T., Joffe A.M., Kim J. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures-2019 update. *Endocr Pract.* 2019;(25):1346–1359.
13. Gribsholt S.B., Pedersen A.M., Svensson E., Thomsen R.W., Richelsen B. Prevalence of Self-reported Symptoms After Gastric Bypass Surgery for Obesity. *JAMA Surg.* 2016;151:504–511.
14. Konttinen H., Sjöholm K., Jacobson P., Svensson P., Carlsson L., Peltonen M. Prediction of Suicide and Nonfatal Self-harm After Bariatric Surgery: A Risk Score Based on Sociodemographic Factors, Lifestyle Behavior, and Mental Health: A Nonrandomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2021;274:339–345.
15. Gordon K.H., King W.C., White G.E., Belle S.H., Courcoulas A.P., Ebel F.E. et al. A longitudinal examination of suicide-related thoughts and behaviors among bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15:269–278.
16. Cheah S., Gao Y., Mo S., Rigas G., Fisher O., Chan D.L. et al. Fertility, pregnancy and postpartum management after bariatric surgery: A narrative review. *Med J Aust.* 2022;216:96–102.
17. Ginstman C., Fris J., Ottosson J., Brynhildsen J. Contraceptive Use Before and After Gastric Bypass: A Questionnaire Study. *Obes. Surg.* 2015;25:2066–2070.
18. Kjaer M.M., Lauenborg J., Breum B.M., Nilas L. The risk of adverse pregnancy outcome after bariatric surgery: A nationwide register-based matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:464.e1–464.e5.
19. Parrott J., Frank L., Rabena R., Craggs-Dino L., Isom K.A., Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:727–741.
20. Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Э., Ковалева Вал.В., Ковалева Викт.В. Особенности адипонектина в системе мать–плацента–плод. *Университетский терапевтический вестник.* 2023;5(3):41–49. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.42.20.004>.
21. Alamri S.H., Abdeen G.N. Maternal Nutritional Status and Pregnancy Outcomes Post-bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2022;32:1325–1340.
22. Heusschen L., Krabbendam I., van der Velde J.M., Deden L.N., Aarts E.O., Meriën A.E.R. et al. A Matter of Timing-Pregnancy After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2021;31:2072–2079.
23. Solaiman S., Al-Baghdadi O.O., Thin Hla T., Abdulmajid Kapadia S., Elbiss H.M. Maternal and perinatal outcomes in women conceiving after bariatric surgery: A cohort study. *Medicine.* 2023;102:e33913.
24. Nørgaard L.N., Gjerris A.C., Kirkegaard I., Berlac J.F., Tabor A. Danish Fetal Medicine Research Group. Fetal growth in pregnancies conceived after gastric bypass surgery in relation to surgery-to-conception interval: A Danish national cohort study. *PLoS ONE.* 2014;9:e90317.
25. Stentebjerg L.L., Andersen L.L.T., Renault K., Støvring R.K., Jensen D.M. Pregnancy and perinatal outcomes according to surgery to conception interval and gestational weight gain in women with previous gastric bypass. *J. Matern-Fetal Neonatal Med.* 2016;30:1182–1188.
26. Falcone V., Stopp T., Feichtinger M., Kiss H., Eppel W., Husslein P.W. et al. Pregnancy after bariatric surgery: A narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:507.
27. Snoek K.M., Steegers-Theunissen R.P.M., Hazebroek E.J., Willemsen S.P., Galjaard S., Laven J.S.E. et al. The effects of bariatric surgery on periconception maternal health: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27:1030–1055.
28. Ducarme G., Planche L., Abet E., Desrois du Roure V., Ducet-Boiffard A. A Prospective Study of Association of Micronutrients Deficiencies during Pregnancy and Neonatal Outcome among Women after Bariatric Surgery. *J Clin Med.* 2021;10:204.
29. Stentebjerg L.L., Madsen L.R., Støvring R.K., Andersen L.L.T., Vinter C.A. Roux-en-Y Gastric Bypass Increases Glycemic Excursions During Pregnancy and Postpartum: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2023;46:502–510.
30. Berlac J.F., Skovlund C.W., Lidegaard O. Obstetrical and neonatal outcomes in women following gastric bypass: A Danish national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:447–453.
31. Мирчук К.К., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций. *Педиатрия.* 2019;10:99–109. <https://doi.org/10.17816/PED10299-109>.
32. Bozkurt L., Göbl C.S., Leutner M., Eppel W., Kautzky-Willer A. Bariatric Surgery Impacts Levels of Serum Lipids during Pregnancy. *Obes. Facts.* 2020;13:58–65.
33. Deleus E., Van der Schueren B., Devlieger R., Lannoo M., Benhalima K. Glucose Homeostasis, Fetal Growth and Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy after Bariatric Surgery: A Scoping Review. *J Clin Med.* 2020;9:2732.
34. da Rocha A.C.N., da Cunha A.C.B., da Silva J.F. Prevalence of Depression in Pregnant Women with Bariatric Surgery History and Associated Factors. *Rev Bras Ginecol. Obstet.* 2022;44:109–117.
35. Yu Y., Ma Q., Hollenbach S., Zhu Y., Groth S. Pregnant Women Following Bariatric Surgery: A Focus on Maternal Mental Health and Its Impact on Birth Outcomes. *Obes Surg.* 2022;32:3696–3704.
36. Christenson A. Shame and Stigma in Weight Management during Pregnancy and Post Bariatric Surgery-Perspectives of Patients and Healthcare Providers. PhD thesis, Department of Medicine Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2020. *Nutrients.* 2023;15:4289 19 of 19.

37. Benjamin R.H., Littlejohn S., Mitchell L.E. Bariatric surgery and birth defects: A systematic literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32:533–544.
38. Pilone V., Hasani A., Di Micco R., Vitiello A., Mondà A., Izzo G. Pregnancy after laparoscopic gastric banding: Maternal and neonatal outcomes. *Int J Surg.* 2014;12(Suppl. S1):S136–S139.
39. Roos N., Neovius M., Cnattingius S., Trolle Lagerros Y., Sääf M., Granath F. Perinatal outcomes after bariatric surgery: Nationwide population based matched cohort study. *BMJ.* 2013;347:f6460.
40. Rozanska-Waledziak A., Kacperczyk-Bartnik J., Waledziak M., Bartnik P., Kwiatkowski A., Teli-ga-Czajkowska J. et al. Intrauterine growth retardation after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass-clinical presentation and literature review. *Ginekol Pol.* 2021;92:226–229.
41. Jans G., Matthys C., Bogaerts A., Lannoo M., Verhaeghe J., Van der Schueren B. et al. Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: A systematic review. *Adv Nutr.* 2015;6:420–429.
42. Yerlikaya-Schatten G., Schönleitner T., Feichtinger M., Kotzaeridi G., Eppel D., Weißhaupt K. et al. Fetal Growth and Adipose Fat Tissue Trajectories in Twin Pregnancies after Gastric Bypass Surgery. *Obes Facts.* 2022;15:209–215.
43. Nilsson-Condori E., Mattsson K., Thurin-Kjellberg A., Hedenbro J.L., Friberg B. Outcomes of in-vitro fertilization after bariatric surgery: A national register-based case-control study. *Hum Reprod.* 2022;37:2474–2481.
44. Gascoin G., Gerard M., Sallé A., Becouarn G., Rouleau S., Sentilhes L. et al. Risk of low birth weight and micronutrient deficiencies in neonates from mothers after gastric bypass: A case control study. *Surg Obes. Relat. Dis.* 2017;13:1384–1391.
45. Johansson K., Cnattingius S., Näslund I., Roos N., Trolle Lagerros Y., Granath F. et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:814–824.
46. Guthrie T.M., Dix C.F., Truby H., Kumar S., de Jersey S.J. A Systematic Review Investigating Maternal Nutrition During Pregnancy After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2023;33:1857–1865.
47. Lim S., Harrison C., Callander E., Walker R., Teede H., Moran L. Addressing Obesity in Preconception, Pregnancy, and Postpartum: A Review of the Literature. *Curr Obes Rep.* 2022;11:405–414.
3. Korniyushin O.V., Bajrasheva V.K., Danilov I.N. The impact of metabolic surgery on the course of cardiovascular diseases. *University Therapeutic Journal.* Saint Petersburg. 2021;3(3):127–139. (In Russ).
4. Leshem A., Shimonov M., Amir H., Gordon D., Groutz A. Effects of Bariatric Surgery on Female Pelvic Floor Disorders. *Urology.* 2017;(105):42–47.
5. Nedeljkovic-Arsenovic O., Banovic M., Radenkov D., Rancic N., Polovina S., Micic D. et al. Five-Year Outcomes in Bariatric Surgery Patients. *Medicina.* 2020;(56):669.
6. Fominyh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. Comorbidity in MS: resolved and unresolved issue. *University Therapeutic Journal.* Saint Petersburg. 2019;1(1):84–102. (In Russ).
7. Efferdinger C., König D., Klaus A., Jagsch R. Emotion regulation and mental well-being before and six months after bariatric surgery. *Eat Weight Disord.* 2017;22:353–360.
8. Akhter Z., Rankin J., Ceulemans D., Ngongalah L., Ackroyd R., Devlieger R. et al. Pregnancy after bariatric surgery and adverse perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16:e1002866.
9. Paul R., Andersson E., Wirén M., Frisk J. Health-Related Quality of Life, Sexuality and Hormone Status after Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass in Women. *Obes Surg.* 2020;30:493–500.
10. Nilsson-Condori E., Järholm S., Thurin-Kjellberg A., Hedenbro J., Friberg B.A. New Beginning: Young Women's Experiences and Sexual Function 18 Months After Bariatric Surgery. *Sex Med.* 2020;(8):730–739.
11. Sandvik J., Hole T., Klöckner C., Kulseng B., Wibe A. The Impact of Post-bariatric Abdominoplasty on Secondary Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Front Endocrinol.* 2020;(11):459.
12. Mechanic J.I., Apovian C., Brethauer S., Garvey W.T., Joffe A.M., Kim J. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures-2019 update. *Endocr Pract.* 2019;(25):1346–1359.
13. Gribsholt S.B., Pedersen A.M., Svensson E., Thomsen R.W., Richelsen B. Prevalence of Self-reported Symptoms After Gastric Bypass Surgery for Obesity. *JAMA Surg.* 2016;151:504–511.
14. Kontinen H., Sjöholm K., Jacobson P., Svensson P., Carlsson L., Peltonen M. Prediction of Suicide and Nonfatal Self-harm After Bariatric Surgery: A Risk Score Based on Sociodemographic Factors, Lifestyle Behavior, and Mental Health: A Nonrandomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2021;274:339–345.
15. Gordon K.H., King W.C., White G.E., Belle S.H., Courcoulas A.P., Ebel F.E. et al. A longitudinal exa-

REFERENCES

1. Shawe J., Ceulemans D., Akhter Z., Neff K., Hart K., Heslehurst N. et al. Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for preconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev.* 2019;(20):1507–1522.
2. Eisenberg D., Shikora S.A., Aarts E., Aminian A., Angrisani L., Cohen R.V. et al. 2022 American Society

- mination of suicide-related thoughts and behaviors among bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:269–278.
16. Cheah S., Gao Y., Mo S., Rigas G., Fisher O., Chan D.L. et al. Fertility, pregnancy and postpartum management after bariatric surgery: A narrative review. *Med J Aust*. 2022;216:96–102.
 17. Ginstman C., Fris J., Ottosson J., Brynhildsen J. Contraceptive Use Before and After Gastric Bypass: A Questionnaire Study. *Obes Surg*. 2015;25:2066–2070.
 18. Kjaer M.M., Lauenborg J., Breum B.M., Nilas L. The risk of adverse pregnancy outcome after bariatric surgery: A nationwide register-based matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:464.e1–464.e5.
 19. Parrott J., Frank L., Rabena R., Craggs-Dino L., Isom K.A., Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:727–741.
 20. Petrenko Yu.V., Prokopyeva N.E., Kovaleva Val.V., Kovaleva Vikt.V. Features of adiponectin in the mother-placenta-fetus system. *University Therapeutic Bulletin*. 2023;5(3):41–49. (In Russ). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.42.20.004>.
 21. Alamri S.H., Abdeen G.N. Maternal Nutritional Status and Pregnancy Outcomes Post-bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2022;32:1325–1340.
 22. Heusschen L., Krabbendam I., van der Velde J.M., Deden L.N., Aarts E.O., Meri  n A.E.R. et al. A Matter of Timing-Pregnancy After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2021;31:2072–2079.
 23. Solaiman S., Al-Baghdadi O.O., Thin Hla T., Abdulmajid Kapadia S., Elbiss H.M. Maternal and perinatal outcomes in women conceiving after bariatric surgery: A cohort study. *Medicine*. 2023;102:e33913.
 24. N  rgaard L.N., Gjerris A.C., Kirkegaard I., Berlac J.F., Tabor A. Danish Fetal Medicine Research Group. Fetal growth in pregnancies conceived after gastric bypass surgery in relation to surgery-to-conception interval: A Danish national cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9:e90317.
 25. Stentebjerg L.L., Andersen L.L.T., Renault K., St  ving R.K., Jensen D.M. Pregnancy and perinatal outcomes according to surgery to conception interval and gestational weight gain in women with previous gastric bypass. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2016;30:1182–1188.
 26. Falcone V., Stopp T., Feichtinger M., Kiss H., Eppel W., Husslein P.W. et al. Pregnancy after bariatric surgery: A narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:507.
 27. Snoek K.M., Steegers-Theunissen R.P.M., Hazebroek E.J., Willemsen S.P., Galjaard S., Laven J.S.E. et al. The effects of bariatric surgery on periconception maternal health: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2021;27:1030–1055.
 28. Ducarme G., Planche L., Abet E., Desroys du Roure V., Ducet-Boiffard A. A Prospective Study of Association of Micronutrients Deficiencies during Pregnancy and Neonatal Outcome among Women after Bariatric Surgery. *J Clin Med*. 2021;10:204.
 29. Stentebjerg L.L., Madsen L.R., St  ving R.K., Andersen L.L.T., Vinter C.A. Roux-en-Y Gastric Bypass Increases Glycemic Excursions During Pregnancy and Postpartum: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023;46:502–510.
 30. Berlac J.F., Skovlund C.W., Lidegaard O. Obstetrical and neonatal outcomes in women following gastric bypass: A Danish national cohort study. *Acta Obstet Gynecol. Scand*. 2014;93:447–453.
 31. Mirchuk K.K., Vasilevsky D.I., Anisimova K.A., Davletbaeva L.I. Metabolic effects of bariatric surgery. *Pediatr*. 2019;10:99–109. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/PED10299-109>.
 32. Bozkurt L., G  bl C.S., Leutner M., Eppel W., Kautzky-Willer A. Bariatric Surgery Impacts Levels of Serum Lipids during Pregnancy. *Obes. Facts*. 2020;13:58–65.
 33. Deleus E., Van der Schueren B., Devlieger R., Lannoo M., Benhalima K. Glucose Homeostasis, Fetal Growth and Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy after Bariatric Surgery: A Scoping Review. *J Clin Med*. 2020;9:2732.
 34. da Rocha A.C.N., da Cunha A.C.B., da Silva J.F. Prevalence of Depression in Pregnant Women with Bariatric Surgery History and Associated Factors. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44:109–117.
 35. Yu Y., Ma Q., Hollenbach S., Zhu Y., Groth S. Pregnant Women Following Bariatric Surgery: A Focus on Maternal Mental Health and Its Impact on Birth Outcomes. *Obes Surg*. 2022;32:3696–3704.
 36. Christenson A. Shame and Stigma in Weight Management during Pregnancy and Post Bariatric Surgery-Perspectives of Patients and Healthcare Providers. PhD thesis, Department of Medicine Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2020. *Nutrients*. 2023;15:4289 19 of 19.
 37. Benjamin R.H., Littlejohn S., Mitchell L.E. Bariatric surgery and birth defects: A systematic literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:533–544.
 38. Pilone V., Hasani A., Di Micco R., Vitiello A., Mond   A., Izzo G. Pregnancy after laparoscopic gastric banding: Maternal and neonatal outcomes. *Int J Surg*. 2014;12(Suppl. S1):S136–S139.
 39. Roos N., Neovius M., Cnattingius S., Trolle Lagerros Y., S   f M., Granath F. Perinatal outcomes after bariatric surgery: Nationwide population based matched cohort study. *BMJ*. 2013;347:f6460.
 40. Rozanska-Wale  dziak A., Kacperczyk-Bartnik J., Wale  dziak M., Bartnik P., Kwiatkowski A., Teliga-Czajkowska J. et al. Intrauterine growth retardation after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass-clinical presentation and literature review. *Ginekol. Pol*. 2021;92:226–229.
 41. Jans G., Matthys C., Bogaerts A., Lannoo M., Verhaeghe J., Van der Schueren B. et al. Maternal micronutri-

- entdeficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: A systematic review. *Adv Nutr*. 2015;6:420–429.
42. Yerlikaya-Schatten G., Schönleitner T., Feichtinger M., Kotzaeridi G., Eppel D., Weißhaupt K. et al. Fetal Growth and Adipose Fat Tissue Trajectories in Twin Pregnancies after Gastric Bypass Surgery. *Obes Facts*. 2022;15:209–215.
 43. Nilsson-Condori E., Mattsson K., Thurin-Kjellberg A., Hedenbro J.L., Friberg B. Outcomes of in-vitro fertilization after bariatric surgery: A national register-based case-control study. *Hum. Reprod*. 2022;37:2474–2481.
 44. Gascoin G., Gerard M., Sallé A., Becouarn G., Rouleau S., Sentilhes L. et al. Risk of low birth weight and micronutrient deficiencies in neonates from mothers after gastric bypass: A case control study. *Surg Obes Relat. Dis*. 2017;13:1384–1391.
 45. Johansson K., Cnattingius S., Näslund I., Roos N., Trolle-Lagerros Y., Granath F. et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:814–824.
 46. Guthrie T.M., Dix C.F., Truby H., Kumar S., de Jersey S.J. A Systematic Review Investigating Maternal Nutrition During Pregnancy After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2023;33:1857–1865.
 47. Lim S., Harrison C., Callander E., Walker R., Teede H., Moran L. Addressing Obesity in Preconception, Pregnancy, and Postpartum: A Review of the Literature. *Curr Obes Rep*. 2022;11:405–414.

ОБ АВТОРАХ

Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: jaf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>; SPIN: 3758-9875

Юрий Павлович Успенский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: uspenskiy65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>; SPIN: 7306-1228

✉ **Нина Гивиевна Корбесова** — клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: korbesova1998@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-9000-0025>; SPIN: 2591-7303

Заурбек Хазбиевич Гулунов — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: zaurito@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1866-9736>; SPIN: 2945-4370

Фарида Чингизовна Алиева — студент 6-го курса. <https://orcid.org/0009-0002-2083-8479>

Евгений Сергеевич Глушенко — врач приемного отделения. <https://orcid.org/0009-0002-8452-4372>

AUTHORS' INFO

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics with Clinic, Almazov National Medical Research Center; Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: jaf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>; SPIN: 3758-9875

Yuriy P. Uspenskiy — Dr.Sci. (Med.), Chief Non-Staff Gastroenterologist of Saint Petersburg, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: uspenskiy65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>; SPIN: 7306-1228

✉ **Nina G. Korbesova** — Resident Doctor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: korbesova1998@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-9000-0025>; SPIN: 2591-7303

Zaurbek Kh. Gulunov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: zaurito@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1866-9736>; SPIN: 2945-4370

Farida Ch. Alieva — 6th year student. <https://orcid.org/0009-0002-2083-8479>

Evgenii S. Glushchenko — emergency room doctor. <https://orcid.org/0009-0002-8452-4372>

УДК 616.211-008.87+616-092+616.211-002-056.3+616.216-002-036.12
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ. ЧАСТЬ 3

Анатолий Ильич Хавкин^{1, 2}, Кирилл Михайлович Николайчук^{3, 4},
Ксения Михайловна Ставрияни⁵, Полина Яновна Платонова³,
Мария Федоровна Новикова³, Артем Сергеевич Тумас³,
Екатерина Евгеньевна Вергунова³, Дмитрий Алексеевич Лукичев³,
Данил Алексеевич Сергеев³, Евгения Владимировна Крылова^{3, 6}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

² Белгородский государственный университет, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630099, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1, Российская Федерация

⁴ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9, Российская Федерация

⁵ Консультативно-диагностическая поликлиника № 2, 630099, г. Новосибирск, Морской пр., д. 25, Российская Федерация

⁶ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8, Российская Федерация

Для цитирования: Хавкин А.И., Николайчук К.М., Ставрияни К.М., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А., Крылова Е.В. Микробиота носовой полости. Часть 3. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):68–100. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>.

Поступила: 25.01.2026

Одобрена: 17.02.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. В данном обзоре представлены результаты исследований, подчеркивающие значимость микробиоты носовой полости в контексте различных заболеваний. Состав микробиоты в носовой полости у пациентов с астмой значительно отличается от здоровых людей, причем изменения в микробиоме тесно связаны с активностью астматического процесса и изменениями в метаболизме глицеролипидов. Микробиота играет важную роль в патогенезе аллергического ринита, особенно в контексте Th2-опосредованного воспалительного ответа. Ранняя колонизация определенными микробами может влиять на риск развития аллергических реакций. Назальная микробиота может влиять на восприимчивость к респираторным инфекциям, включая грипп и другие вирусные заболевания, усиливая или ослабляя воспалительные процессы. Патогенные микробы в носовой полости могут способствовать развитию отита путем миграции в среднее ухо, вызывая воспаление и инфекцию. Существует связь между микробиотой носовой полости и развитием нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз, через механизмы, включающие хроническое воспаление и молекулярную мимикрию. Использование пробиотиков может быть перспективным в лечении различных состояний, включая хронический риносинусит, аллергический ринит и в качестве поддержки в лечении респираторных инфекций, улучшая состав микробиоты и поддерживая иммунный баланс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота носовой полости, патогенез, аллергический ринит, хронический риносинусит, нейродегенеративные заболевания, пробиотическая коррекция микробиоты носовой полости

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

✉ Кирилл Михайлович Николайчук. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>

MICROBIOTA OF THE NASAL CAVITY. PART 3

Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Kirill M. Nikolaychuk^{3, 4}, Ksenia M. Stavriyani⁵,
Polina Ya. Platonova³, Maria F. Novikova³, Artem S. Tumas³, Ekaterina E. Vergunova³,
Dmitry A. Lukichev³, Danil A. Sergeev³, Evgenia V. Krylova^{3, 6}

¹ Research and Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

² Belgorod State University, 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

³ Novosibirsk National Research State University, 1 Pirogov str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

⁴ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 9 Academician Lavrentyev ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁵ Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 2, 25 Morskoy ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁶ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8 Academician Lavrentyev ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

For citation: Khavkin A.I., Nikolaychuk K.M., Stavriyani K.M., Platonova P.Ya., Novikova M.F., Tumas A.S., Vergunova E.E., Lukichev D.A., Sergeev D.A., Krylova E.V. Microbiota of the nasal cavity. Part 3. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):68–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>.

Received: 25.01.2026

Revised: 17.02.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. This review presents the results of studies that emphasise the importance of the nasal cavity microbiota in the context of various diseases. The composition of the microbiota in the nasal cavity of patients with asthma differs significantly from healthy individuals, with changes in the microbiome being closely related to asthma activity and alterations in glycerolipid metabolism. The microbiota plays an important role in the pathogenesis of allergic rhinitis, especially in the context of the Th2-mediated inflammatory response. Early colonisation by certain microbes may influence the risk of developing allergic reactions. The nasal microbiota may influence susceptibility to respiratory infections, including influenza and other viral diseases, by enhancing or attenuating inflammation. Pathogenic microbes in the nasal cavity can contribute to otitis media by migrating to the middle ear, causing inflammation and infection. There is a link between the nasal cavity microbiota and the development of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis, through mechanisms involving chronic inflammation and molecular mimicry. The use of probiotics may hold promise in the treatment of various conditions including chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis and as support in the treatment of respiratory infections by improving microbiota composition and maintaining immune balance.

KEYWORDS: nasal cavity microbiota, pathogenesis, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, neurodegenerative diseases, probiotic correction of nasal cavity microbiota

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

✉ Kirill M. Nikolaychuk. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих частях мы рассмотрели качественный и количественный состав микробиоты носовой полости, рассказали о факторах, влияющих на эти параметры, затем изучили основные функции микробиоты носовой полости. В настоящей и завершающей части цикла статей, посвященных микробиоте носовой полости, мы расскажем о ее роли в патогенезе ряда заболеваний и возможной коррекции на основе пробиотиков.

В последние десятилетия растущее внимание уделяется изучению микробиоты человека, в частности, микробиома носовой полости, который играет ключевую роль в поддержании здоровья и развитии различных заболеваний [1]. Микробиота носовой полости, состоящая из множества разнообразных микроорганизмов, оказывает существенное влияние на местный и системный иммунный ответ, а также на целостность мукозальных барьеров. Нарушения в этой деликатной экосистеме могут способствовать развитию хронических воспалительных процессов, респираторных заболеваний, аллергических реакций и даже нейродегенеративных патологий [1].

В этой статье мы рассмотрим сложные взаимосвязи между микробиотой носовой полости и различными клиническими состояниями, такими как астма, аллергический ринит, респираторные вирусные заболевания, отиты, а также связь с более глобальными неврологическими состояниями, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз.

Особое внимание будет уделено механизмам, через которые микробиом носовой полости влияет на патогенез этих заболеваний, а также возможностям коррекции микробного баланса с помощью пробиотических и пребиотических средств как части комплексного подхода к лечению и профилактике.

Помимо обзора современных научных данных, статья нацелена на выявление перспективных направлений исследований, которые могут пролить свет на новые стратегии профилактики и терапии заболеваний, связанных с дисбалансом микробиоты носовой полости. Это включает в себя не только разработку новых пробиотических подходов, но и глубокое понимание молекулярных механизмов взаимодействия между хозяином и его микробиотой (рис. 1).

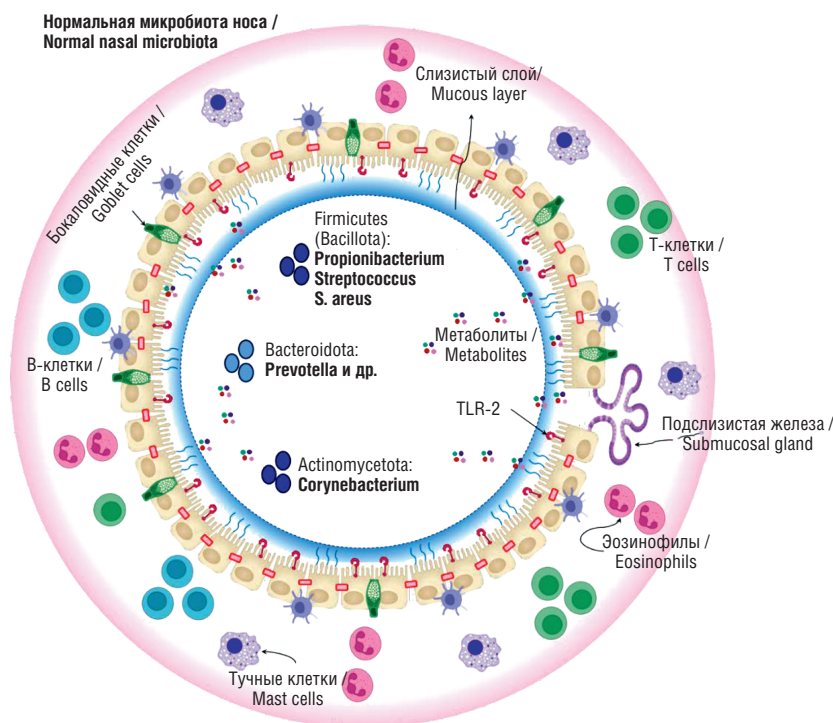


Рис. 1. Нормальная микробиота полости носа: DC — дендритные клетки, TLR-2 — Toll-like receptor 2 (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 1. Normal microbiota of the nasal cavity: DC — dendritic cells, TLR-2 — Toll-like receptor 2 (the figure is prepared by the authors)

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И РИНОСИНУСИТЫ

В современной медицине хронический риносинусит (ХРС) занимает значительное место, поскольку он затрагивает приблизительно 12% населения нашей планеты [1, 2]. Эта патология проявляется воспалительным процессом в носовых пазухах и ходах, причем ее клинические формы делятся на два основных типа: ХРС с носовыми полипами (ХРСсНП) и ХРС без носовых полипов (ХРСбНП) [3]. Однако за этой первичной классификацией скрывается более сложное деление на эндотипы, отображающие внутренние воспалительные механизмы, что расширяет понимание биологических механизмов заболевания. По результатам исследований было выявлено десять воспалительных профилей ХРС, основанных

на анализе четырнадцати маркеров. Эти профили включают маркеры, ассоциированные с эозинофилами и Th2-ответом, такие как интерлейкин (ИЛ)-5 и иммуноглобулин Е (IgE), а также маркеры, указывающие на участие нейтрофилов и провоспалительные медиаторы, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и миелопероксидазу. Кроме того, обнаружены показатели Th17/Th22-ответов, в том числе ИЛ-17А, ИЛ-22, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферон- γ (IFN- γ) (рис. 2) [1–3].

Последние научные исследования подчеркивают значительное влияние микробиоты на функционирование иммунной системы, особенно в контексте воспалительных заболеваний, в том числе и ХРС. Было отмечено, что изменения в составе микробиоты могут способствовать переходу от здорового

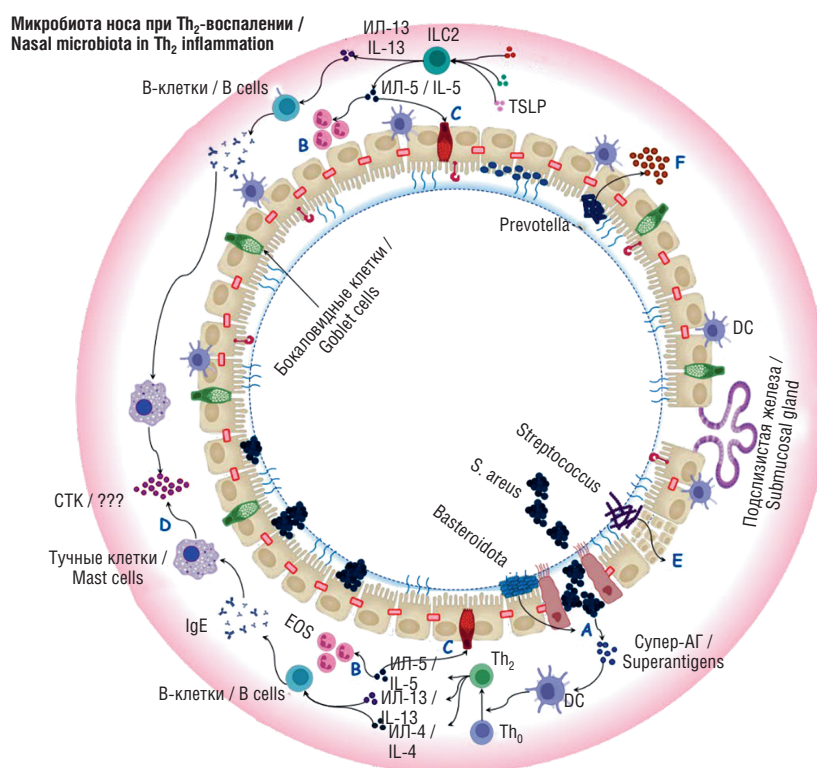


Рис. 2. Роль микробиоты носовой полости в патогенезе Th2-опосредованного воспаления при хроническом риносинусите. А — изъязвление слизистой оболочки, В — привлечение эозинофилов, С — гиперплазия бокаловидных клеток, D — дегрануляция тучных клеток, E — плоскоклеточная метаплазия, F — продукция иных провоспалительных факторов: CTK — содержимое тучных клеток, высвободившееся после дегрануляции, Супер-АГ — суперантигены, DC — дендритные клетки, EOS — эозинофилы, IgE — иммуноглобулины класса E, Th2 — Т-хелперы второго типа, Th0 — наивные Т-клетки, TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 2. The role of nasal microbiota in the pathogenesis of Th2-mediated inflammation in chronic rhinosinusitis. A — mucosal ulceration, B — eosinophil recruitment, C — goblet cell hyperplasia, D — mast cell degranulation, E — squamous cell metaplasia, F — production of other proinflammatory factors: MCC — mast cell contents released following degranulation, Super-AG — superantigens, DC — dendritic cells, EOS — eosinophils, IgE — immunoglobulin E, Th2 — type 2 T-helpers, Th0 — naive T-cells, TSLP — thymic stromal lymphopoietin (the figure is prepared by the authors)

Изменение микробиоты носовой полости при хроническом риносинусите

Таблица 1

Table 1

Changes in the nasal microbiota in chronic rhinosinusitis

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Хронический риносинусит с полипозом (носовая полость) / Chronic rhinosinusitis with polyposis (nasal cavity)	↑ Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> ↑ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↑↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Bacterial diversity ↑ <i>Alloiooccus</i> spp. ↑ <i>Corynebacterium</i> spp.	8
Хронический риносинусит без полипоза (носовая полость) / Chronic rhinosinusitis without polyps (nasal cavity)	↑ Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> ↑ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Bacterial diversity ↑ <i>Staphylococcus</i> spp. ↑ <i>Streptococcus</i> spp. ↑ <i>Haemophilus</i> spp. ↑ <i>Fusobacterium</i> spp. ↓ <i>Prevotella</i> spp.	8
Хронический риносинусит (носоглотка) / Chronic rhinosinusitis (nasopharynx)	↓ <i>Corynebacterium</i> spp. ↓ <i>Propionibacterium</i> spp. ↓ <i>Anaerococcus</i> spp. ↓ <i>Finegoldia</i> spp. ↓ <i>Peptoniphilus</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus</i> spp.	1

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

к патологическому состоянию (табл. 1). Несмотря на то что связь между микробными сообществами и развитием ХРС начинает раскрываться, данный вопрос все еще остается недостаточно исследованным, требуя дальнейших научных изысканий для глубокого понимания данной проблемы [1–3].

Исследования, проведенные на протяжении многих лет, выявили тесную связь между хроническим риносинуситом и микробиотой носовой полости [1–3]. Установлено, что нарушение баланса в микробиоте носовой полости является значимым фактором в развитии ХРС [1–3]. С развитием новых методов диагностики внимание исследователей все чаще обращается к детальному анализу микробного состава, в частности к выявлению микроорганизмов, недоступных для культивирования. Применение количественной ПЦР (qPCR), флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), масс-спектрометрии и микроматричного анализа ДНК оказалось эффективным для определения и визуализации микробных биопленок в клинических образцах пациентов с ХРС [1–3]. Внедрение технологий секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), в частности 16S рРНК секвенирования, открыло новые горизонты

в понимании вклада бактерий в патогенез ХРС, указывая на то, что изменения в составе микробных сообществ слизистой оболочки носовых пазух могут быть одной из причин данного заболевания [1–3].

Как было отмечено в предыдущих частях, метаболическое взаимодействие между микроорганизмами имеет важное значение для их сосуществования [1–3]. Так, одно из исследований показало, что один из основных бактериальных родов носовой полости — *Corynebacterium*, способны ингибировать рост *Streptococcus pneumoniae* за счет выделения триацилглицерола на поверхности кожи хозяина [1–3]. Подобные взаимодействия микробных видов могут иметь существенное значение в контексте ХРС, где, как было обнаружено, рост *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) часто ассоциируется с наличием *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* [1–3].

Недавнее исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что антибиотическая терапия оказывает влияние на секреторный протеом, что, в свою очередь, может быть значимым фактором при изучении протеомных изменений в условиях ХРС [4]. В нормальной микробиоте носовой полости присутствуют *Staphylococcus*, *Streptococcus*,

Propionibacterium и *Corynebacterium*, однако при ХРС наблюдаются значительные количественные и качественные изменения в микробном составе [1–4]. Эти изменения обусловлены различными факторами, включая возраст и курение, а также частое применение антибиотиков, что приводит к дестабилизации микробного равновесия [1–4]. Исследования, анализирующие микробиоту околоносовых пазух до и после антибиотикотерапии (АБТ), показали значительное уменьшение разнообразия в микробном составе. Кроме того, хирургические вмешательства на пазухах влияют на микробную экосистему, снижая обилие как бактериальных, так и грибковых популяций [1]. Метаанализ подтвердил уменьшение разнообразия и богатства бактерий при ХРС, что соответствует гипотезе о ключевом патогене, утверждающей, что определенные патогенные микроорганизмы могут стать доминирующими в условиях заболевания [1]. Нарушение микробного равновесия, приводящее к потере симбиотических видов, вызывает вопросы о причинно-следственной связи с нарушением эпителиальной целостности, и, следовательно, его проницаемости [5].

Наиболее важным выводом из этих исследований является понимание того, как нарушение микробного баланса может приводить к потере симбиотических видов и изменению нормальной флоры. Это изменение микробного ландшафта в слизистой оболочке может являться не только следствием, но и причиной нарушения целостности эпителия, что требует дальнейшего глубокого исследования [5].

Специфическим аспектом в динамике микробиоты при ХРС является увеличение количества *S. aureus* у пациентов, страдающих ХРС [1]. Этот микроорганизм продуцирует энтеротоксины, действующие как суперантигены, инициирующие Th-2 тип воспаления и стимулирующие выработку цитокинов, таких как ИЛ-13, ИЛ-4 и ИЛ-5, что характерно для ХРС типа 2 [1]. Увеличение численности *Bacteroides* коррелирует с формированием язв на слизистой оболочке [1–5], в то время как высокая концентрация *Streptococcus* ассоциируется со сквамозной метаплазией [1]. Ассоциация *Prevotella* с высвобождением провоспалительных цитокинов [1] и индукция фунгальной протеазы, активирующей врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, продуцирующие ИЛ-5 и ИЛ-13, связана с производством TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин). TSLP способствует развитию Th2-клеточного ответа, активируя дендрит-

ные клетки и взаимодействуя с врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), что приводит к выработке цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Эти цитокины участвуют в развитии воспаления [1].

В современной клинической практике ХРС, не связанный с Th-2 ответом, представляет собой сложный патологический феномен, требующий уточненной диагностической и терапевтической стратегии. Ввиду преобладания исследований, сосредоточенных на ХРС, ассоциированном с Th-2 ответом, возникает острая необходимость в детализации подходов к изучению ХРС, не связанного с Th-2 ответом [1]. Известно, что определенные медицинские состояния, включая острую форму риносинусита, часто вызываемую вирусными инфекциями респираторного тракта, а также астму, тонзиллит, бронхит, аллергический и неаллергический ринит, пневмонию и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, могут способствовать развитию ХРС, не связанного с Th-2 ответом. Особенное внимание следует уделить пациентам с иммунодефицитными состояниями, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), муковисцидоз и дискинезию ресничек дыхательных путей, так как они предрасположены к развитию данной формы ХРС [1].

Морфологическое исследование слизистой оболочки пациентов с ХРС, не связанным с Th-2 ответом, показало относительное снижение уровней эозинофилов и плазмочитов по сравнению с ХРС, ассоциированным с Th-2 ответом. Однако отмечается более высокое присутствие нейтрофилов, что свидетельствует о нейтрофильном воспалении, обычно обусловленном инфекционными агентами или экзогенными раздражителями [6]. В ХРС, не связанном с Th-2 ответом, наблюдается равномерное распределение воспалительных процессов, опосредованных клетками Th1 и Th17, что указывает на сбалансированное участие воспалительных реакций 1-го и 3-го типов.

Инвазия патогенов приводит к активации дендритных клеток и последующей секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- α , в носовой оболочке. В частности, было выявлено, что риновирусы могут инициировать данный процесс [1]. Эпителиальные клетки, секретируя ИЛ-8, играют ключевую роль в привлечении нейтрофилов, что ведет к пролиферации слизистых клеток и нарушению их тесных соединений [1].

Установлена значительная корреляция между общим количеством этих бактерий и

уровнями ИЛ-8, а также числом нейтрофилов в мокроте. Согласно одному из исследований, микробиота в носовых ходах пациентов с ХРС, не связанным с Th-2 ответом, оказалась менее разнообразной по сравнению со здоровыми лицами или пациентами с ХРС, ассоциированным с Th-2 ответом. При этом *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Haemophilus* и *Streptococcus* выявлены как основные бактериальные агенты [1], что подчеркивает их роль в стимуляции продукции ИЛ-8 и мобилизации нейтрофилов.

В некоторых исследованиях обнаружено повышение уровня рецепторов ИЛ-22 в ХРС, не связанном с Th-2 ответом (рис. 3). Производство ИЛ-22, по данным исследований, может быть индуцировано бактериями рода *Clostridium* в кишечнике [1]. Накопленные данные из исследования 51 пациента с ХРС позволяют предположить, что увеличение уровня

рецепторов ИЛ-22 в данной форме ХРС может быть связано с преобладанием *Clostridium* в назальной микробиоте и сопутствующим производством цитокина ИЛ-22 [1].

Еще ряд научных исследований показывает связь между микробиотой и этиологией ХРС. Так, предположения о воспалительных реакциях, инициированных инфекцией в синусных полостях, остаются предметом активного изучения. Эти процессы могут приводить к хроническим патологическим изменениям и симптомам, характерным для ХРС [7, 8]. Обширные исследования показали, что назальная микробиота взрослых пациентов с ХРС обычно характеризуется присутствием коагулазонегативных *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [8].

Недавно проведенное исследование, посвященное анализу микробиоты среднего и нижнего носовых ходов у пациентов с ХРС,

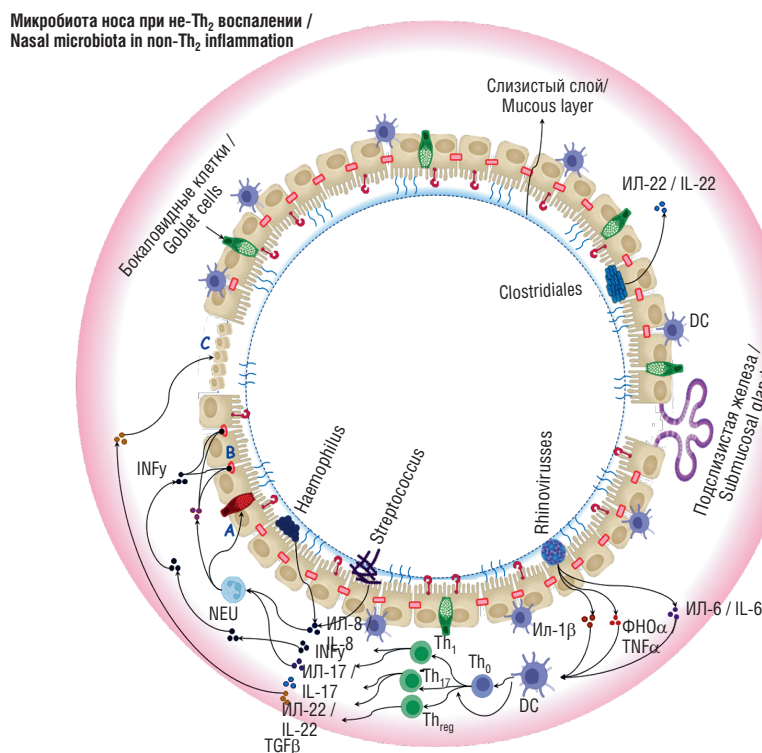


Рис. 3. Роль микробиоты носовой полости в патогенезе не-Th2-опосредованного воспаления при ХРС. А — гиперплазия бокаловидных клеток, В — нарушение структуры плотных контактов, С — эпителиально-мезенхимальный переход морфологии клеток формирующих слизистую оболочку: ФНОα — фактор некроза опухоли-альфа, DC — дендритные клетки, INFγ — интерферон гамма, NEU — нейтрофилы, OSM — нейтрофильный онкостатин М, TGFβ — трансформирующий фактор роста бета, Th0 — наивные Т-клетки, Th1 — Т-хелперы первого типа, Th17 — Т-хелперы семнадцатого типа (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 3. The role of nasal microbiota in the pathogenesis of non-Th₂-mediated inflammation in CRS. A — goblet cell hyperplasia, B — disruption of the structure of tight junctions, C — epithelial-mesenchymal transition of the morphology of cells forming the mucous membrane: TNFα — tumor necrosis factor-alpha, DC — dendritic cells, INFγ — interferon gamma, NEU — neutrophils, OSM — neutrophil oncostatin M, TGFβ — transforming growth factor beta, Th0 — naive T cells, Th1 — T helper cells type 1, Th17 — T helper cells type 17 (the figure is prepared by the authors)

выявило, что у пациентов с ХРСБНП в среднем носовом ходе наблюдается увеличение численности представителей *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Fusobacterium*, одновременно с уменьшением микробного разнообразия. В контрасте с этим, у пациентов с ХРСсНП наблюдается доминирование *Staphylococcus*, *Alloicoccus* и *Corynebacterium* [1].

В другом исследовании при помощи 16S рРНК секвенирования были проанализированы образцы, взятые во время эндоскопической хирургии пазух у пациентов с ХРС и здоровых людей (группа контроля). Определено, что пациенты с ХРС разделяются на подгруппы, каждая из которых обладает специфической бактериальной колонизацией, уникальными генными путями и индивидуальными иммунными ответами. Группа, обогащенная *Streptococcaceae*, ассоциирована с провоспалительными реакциями типа Th-1 и главным образом связана с путем биосинтеза ансамицина. Аналогично, подгруппа с преобладанием *Pseudomonadaceae* способствует развитию провоспалительных ответов Th-1, при этом ассоциируется с метаболическими путями триптофана. Заметно отличается подгруппа, доминируемая *Corynebacteriaceae*, которая ведет к активации сигнальных путей пероксисом-активированных рецепторов γ , усиливает экспрессию ИЛ-5 и значительно чаще встречается у пациентов с носовыми полипами [1–5].

Исследования детской выборки показали, что уменьшение бактериального разнообразия у детей в возрасте до 18 месяцев коррелирует с развитием ринита. В частности, отмечалась инверсная зависимость между концентрацией бактерий *Corynebacterium* и проявлением симптоматики данного заболевания [1]. Напротив, в группе пациентов, страдающих ХРС, наблюдалось увеличение количества *Corynebacterium* [1], что подчеркивает сложность понимания микробной динамики при данном заболевании.

В контексте хирургического лечения ХРС, выявлена прямая связь между успешностью постоперационного исхода и бактериальным разнообразием в момент операции, где ключевую роль играло повышенное количество *Actinobacteria* [1, 9].

Дальнейшее изучение микробиоты носа пациентов с ХРС выявило этнические различия: у латиноамериканцев было зафиксировано меньшее микробное разнообразие и более высокая концентрация бактерий рода *Burkholderia* по сравнению с кавказскими американцами [10].

В заключение, следует отметить, что развитие ХРС связано с рядом факторов риска, включая астму, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), наличие определенных генетических маркеров, ревматоидный артрит, мигрень и курение [9].

При потере целостности эпителия уменьшается количество молекул распознавания образцов, что создает благоприятные условия для проникновения бактерий через слизистый барьер при ХРС. Язвенное поражение слизистой связано с увеличением численности *Bacteroides*, в то время как плоскоклеточная метаплазия ассоциирована с увеличением численности *Streptococcus*; энтеротоксины, продуцируемые *S. aureus*, могут действовать как суперантигены и способствовать развитию воспаления по типу Th-2, ведущего к продукции цитокинов, таких как ИЛ-13, ИЛ-4 и ИЛ-5. Одновременно *Prevotella* связана с высвобождением провоспалительных цитокинов, а фунгальные протеазы могут индуцировать продукцию TSLP, что приводит к активации ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), продуцирующих ИЛ-5 и ИЛ-13.

В условиях, не относящихся к ХРС опосредованным Th2-воспалению, увеличение количества *Haemophilus* или *Streptococcus* может быть связано с повышенным уровнем ИЛ-8 и количеством нейтрофилов. Риновирус может увеличивать уровни ИЛ-1B1, ИЛ-6 и TNF- α , способствовать дифференциации дендритных клеток и усиливать выработку ИЛ-22. В то же время увеличение численности *Clostridiales* также повышает уровни ИЛ-22.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И АСТМА

Исследования последнего времени показали важную роль микробиоты носовой полости в процессах формирования, развития и определения степени тяжести астмы (табл. 2) [32–38]. Было установлено, что состав микробиома в носу у пациентов с активной и неактивной формами астмы отличается от состава у здоровых людей [1–5]. У больных астмой отмечается повышенное содержание микроорганизмов из родов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, особенно видов *Prevotella buccalis* (*P. buccalis*) и *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) [1]. Установлено, что концентрация *P. buccalis*, *G. vaginalis*, *Dialister invisus* и *Alkanindiges hongkongensis* тесно связана с активностью астматического процесса, что в свою очередь коррелирует с изменениями в метаболизме глицеролипидов бактерий [1].

Таблица 2

Изменение микробиоты носовой полости при астме

Table 2

Changes in the nasal microbiota in asthma

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Астма (носовая полость — общие изменения) / Asthma (nasal cavity — general changes)	↑ <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Бактериальное разнообразие ↓ <i>Corynebacterium</i> , ↓ <i>Moraxella</i>	8, 15
Ремиссия астмы (носоглотка) / Asthma remission (nasopharynx)	↑ <i>Dialister</i>	1
Обострение астмы (носоглотка) / Asthma exacerbation (nasopharynx)	↑ <i>Gardnerella</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Alkanindiges</i>	1
Обструктивное апноэ сна (носоглотка) / Obstructive sleep apnea (nasopharynx)	↑ <i>Streptococcus</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Veillonella</i>	1

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Было показано, что микробиота носоглотки в первый год жизни является ключевым фактором, влияющим на риск развития астмы и степень воспалительных реакций, связанных с этим заболеванием. Особенно значимым предиктором риска развития астмы являлась ранняя асимптоматическая колонизация *Streptococcus* [1]. Также было показано, что у детей и подростков с астмой микробиота носа имеет особенности, существенно отличающиеся от здоровых детей, и эти различия обусловлены фенотипическими характеристиками астмы [1].

В одной из работ авторы использовали метод секвенирования 16S рРНК для анализа микробиоты носоглотки у детей, страдающих астмой, и выявили, что в ней преобладают *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Dolosigranulum*, что отличается от назальной микробиоты взрослых [1–3].

В рамках современных исследований было выявлено, что у детей, страдающих астмой, в носовых проходах присутствуют патогенные бактерии, включая *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Haemophilus*, с частотой более 95%. Эти данные подчеркивают значимость микробного состава в патогенезе астмы. Вариации в абсолютной численности и биоразнообразии бактериальных типов, таких как *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*, коррелируют с различными фенотипами астмы [41]. Более того, было установлено, что

наличие в носовой микрофлоре доминирующих колоний рода *Corynebacterium* ассоциируется с более эффективным контролем астмы, в отличие от доминирования рода *Moraxella*, которое связывают с учащением обострений заболевания [11].

Дальнейшие исследования выявили, что развитие астмы у детей в возрасте 7,5 лет коррелирует с увеличением колонизации *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) к 13-месячному возрасту, тогда как в возрасте 2 месяцев такая ассоциация не обнаружена [12]. Интересно, что доминирование *Moraxella* в период с 2 до 13 месяцев повышает риск развития астмы в детском возрасте [13].

Исследование этнических различий в распространенности астмы в Соединенных Штатах Америки (США) показало, что заболеваемость существенно выше среди пуэрториканцев (19,2%) и афроамериканцев (12,7%), по сравнению с кавказцами (8%) и мексиканцами (6,4%) [9]. Статистика смертности также подтверждает этнические различия, указывая на значительно более высокий уровень смертности от астмы среди афроамериканцев — почти в 8 раз выше для детей и в 3 раза выше для взрослых, чем среди кавказцев [9].

Исследование бактериального разнообразия в слюне афроамериканских детей, как с астмой, так и без нее, выявило более высокую концентрацию патогенных видов у астматиков. Анализ показал значительные различия в относительной численности родов

Streptococcus и *Veillonella*, с 13,0% против 18,3% и 11,1% против 8,0% соответственно, при этом связь с родами *Moraxella*, *Neisseria* и *Haemophilus* не была подтверждена. Тем не менее обнаружено, что тип *Proteobacteria* в целом был более распространен у детей с астмой (27,7%), чем у здоровых детей (25,4%) [14].

Стоит помнить, что факторы, определяющие состав микробиоты, также могут являться факторами развития астмы, к таковым можно отнести: аллергия или атопия, инфекции верхних дыхательных путей, храп, патологии среднего уха, воздействие пассивного курения и низкий социально-экономический статус [9, 15, 16].

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В современной аллергологии аллергический ринит (АР) рассматривается как проявление гиперчувствительности первого типа, реализующее свой патогенез через Th-2 опосредованный воспалительный ответ (табл. 3). Согласно эпидемиологическим исследованиям, АР охватывает приблизительно 25% взрослого населения и более 50% детской популяции [3–7]. Прежде АР традиционно воспринимался как локальное поражение носовой полости, однако современные научные данные корректируют этот взгляд, подчеркивая его роль в контексте системных заболеваний дыхательных путей, часто сопутствующих астме [11–14].

Патогенез АР обусловлен воздействием аллергенов (плесень, пыльца, домашняя пыль, экскременты клещей), инициирующих каскад иммунных реакций. Эти реакции включают синтез IgE, активацию эозинофилов, привлечение

тучных клеток и дегрануляцию базофилов, что в конечном итоге манифестируется многочисленными симптомами аллергического ринита [1]. В связи с этим минимизация контакта с аллергенами выступает в качестве краеугольного камня в лечении данного заболевания (рис. 4) [1].

В терапевтическом плане преимущество отдается использованию интраназальных кортикостероидов, обладающих высокой эффективностью. При недостаточной реакции на указанные средства переходят ко второй линии препаратов, включающей антигистаминные препараты, деконгестанты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и методы безлекарственного вмешательства, такие как промывание носа. В случаях устойчивых форм АР обосновано применение подкожной или сублингвальной иммунотерапии [1].

Прогресс в понимании анафилаксии раскрыл важную роль дендритных клеток (ДК) и Th2-клеток после экспозиции к аллергенам в механизме развития АР [17]. Взаимодействие эпителиальных клеток слизистой и ДК инициирует клонирование и расширение аллерген-специфичных Th2-клеток, играющих ключевую роль в патогенезе заболевания [1]. Активация врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) происходит под действием цитокинов ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP, что стимулирует продукцию Th2-цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, и способствует индукции синтеза IgE, а также привлечению эозинофилов [18]. Исследования показывают, что уровень ИЛ-17 в сыворотке крови в периоды пиковой активности пыльцы коррелирует с увеличением тяжести аллергических реакций, что позволяет рассматривать ИЛ-17 как потенциальный маркер тяжести АР. Более того, миелоидные ДК у лиц с аллергией на пыльцу в условиях *in vitro* демонстрируют повышенную тенденцию к индукции секреции ИЛ-17 Т-клетками [1]. К тому же, вирусные инфекции могут усугублять симптомы АР, при этом факторы, такие как стадия заболевания, генетическая предрасположенность, пол и возраст при вирусной инфекции, играют роль в тяжести аллергической реакции.

Во взаимоотношениях между микробиотой и хозяином скрывается ключ к пониманию некоторых аспектов этиологии аллергических заболеваний. Научные исследования последних лет проливают свет на механизмы, по которым симбиоз микробной флоры и иммунной системы организма способствует поддержанию гомеостаза. Дефицит симбиотических

Таблица 3

Изменение микробиоты носовой полости при аллергическом рините

Table 3

Changes in the nasal microbiota in allergic rhinitis

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Аллергический ринит / Allergic rhinitis	↑ <i>S. aureus</i> ↑ <i>Propionibacterium</i> ↑ <i>Corynebacterium</i> ↓ <i>Prevotella</i> ↓ <i>Streptococcus</i>	1

Таблица составлена авторами /
The table is prepared by the authors

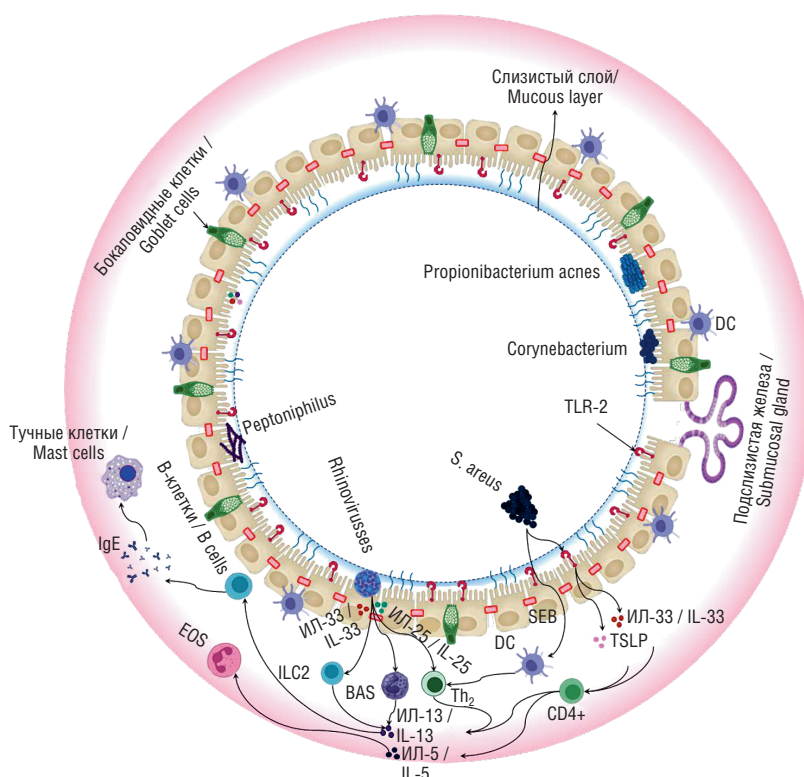


Рис. 4. Роль микробиоты носовой полости в патогенезе аллергического ринита: BAS — базофилы, DC — дендритные клетки, EOS — эозинофилы, IgE — иммуноглобулины класса E, ILC2 — врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, SEB — энтеротоксин стафилококка B, Th2 — T-хелперы второго типа, TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 4. The role of nasal microbiota in the pathogenesis of allergic rhinitis: BAS — basophils, DC — dendritic cells, EOS — eosinophils, IgE — immunoglobulin class E, ILC2 — innate lymphoid cells type 2, SEB — staphylococcal enterotoxin B, Th2 — T-helper cells type 2, TSLP — thymic stromal lymphopoietin (the figure is prepared by the authors)

микроорганизмов вызывает нарушение иммунной регуляции, что проявляется в увеличении численности базофилов, лимфоцитов и эозинофилов, усилении функции Th2-клеток и обострении аллергического воспаления, сопровождаемого снижением количества Treg и Th17 клеток [1].

Исследование микробной среды слизистой оболочки носа открыло новые аспекты в понимании аллергического ринита (АР). Нормальная флора, представленная *S. aureus*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Bacteroidetes* и *Streptococcus*, в случае АР терпит кардинальные изменения. Замечено значительное увеличение количества *S. aureus*, *Propionibacterium* и *Corynebacterium*, в то время как концентрация *Prevotella* и *Streptococcus* снижается [1]. Анализ микробиоты нижней носовой раковины у пациентов с АР методом 454 пирросеквенирования показал связь дисбиоза с повышенным уровнем IgE, подчеркивая важность микробного баланса для развития данного аллергического заболевания.

В верхних дыхательных путях микробиота играет решающую роль в индукции иммунного ответа, опосредованного Th2-хелперами. Обнаружено, что взаимодействие *S. aureus* с Toll-подобным рецептором 2 (TLR2) инициирует секрецию ИЛ-5 и ИЛ-13 через медиаторы ИЛ-33 и TSLP, производимые эпителиальными клетками дыхательных путей [1]. Кроме того, стафилококковый энтеротоксин В (SEB), продуцируемый *S. Aureus*, провоцирует выделение ИЛ-5 и ИЛ-13 Th2-клетками [1]. В контексте аллергической астмы и респираторных аллергий высока роль риновируса, поскольку он способствует усилению иммунного ответа, опосредованного Th2-хелперами. Эпителиальные клетки дыхательных путей, стимулированные риновирусом, секретируют ИЛ-25 и ИЛ-33, что приводит к активации Th2-клеток, ILC2 и базофилов и последующему высвобождению ИЛ-5 и ИЛ-13, усиливая тем самым данный тип иммунного ответа. ИЛ-5 способствует привлечению и активации эозинофилов, а ИЛ-13 увели-

чивает экспрессию класса МНС-II (главный комплекс гистосовместимости 2-го типа) на В-клетках. В свою очередь, МНС-II облегчают эффективное представление антигенов и активацию Т-клеток. Кроме того, ИЛ-13 способствует процессу изотипического переключения в В-клетках, ведущему к производству IgE. IgE может связываться с рецепторами на тучных клетках, что приводит к их активации и дегрануляции с последующим высвобождением воспалительных медиаторов, являющихся ключевыми факторами аллергической реакции [1].

Следует особо отметить, что совместное воздействие вирусов и бактерий на организм открывает новую страницу в изучении респираторных заболеваний. Коинфекции увеличивают риск повторной госпитализации у пациентов с астмой [1], усиливают взаимодействие между *Haemophilus influenzae* и риновирусом в эпителиальных клетках [1] и ведут к более тяжелым формам воспаления дыхательных путей у детей, инфицированных *Mycoplasma pneumoniae* и вирусом, по сравнению с инфекцией одним вирусом [59]. Эти данные подчеркивают значимость комплексного подхода к изучению микробного состава и его влияния на иммунную систему в контексте аллергических и инфекционных процессов.

У пациентов с аллергическим ринитом *S. aureus* может вызывать производство ИЛ-5 и ИЛ-13, связываясь с TLR2. Стафилококковый энтеротоксин В (SEB) может индуцировать высвобождение ИЛ-5 и ИЛ-13, воздействуя на Т-хелперные клетки 2-го типа (Th2). Риновирус стимулирует человеческие респираторные эпителиальные клетки к производству ИЛ-25 и ИЛ-33, которые, связываясь с Th2-клетками, группой 2 иннативных лимфоидных клеток (ILC2) и базофилами, способствуют выработке ИЛ-5 и ИЛ-13.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последние годы накоплено значительное количество доказательств, указывающих на фундаментальную роль назальной микробиоты в регуляции иммунной защиты организма путем взаимодействия с *S. aureus*, риновирусом и вирусом гриппа А [8, 19]. Эта взаимосвязь, в частности между вирусами гриппа и клетками носового эпителия, регулируется сложной системой взаимодействий внутри микробиоты носовой полости (табл. 4). Та-

кое взаимодействие определяет активность и модулирует как звено врожденного, так и адаптивного иммунных ответов, что, в свою очередь, влияет на уровень восприимчивости к инфекционным агентам [8].

Исследования показывают, что реакция организма на респираторные вирусы способствует адаптации микробного состава носоглотки, тем самым повышая ее способность сопротивляться патогенам [8]. В частности, фиксируется изменение микробиома при инфекции вирусом гриппа А, характеризующееся увеличением количества патогенных бактерий [8]. Так, в одном из исследований, в котором здоровым взрослым вводили живую аттенуированную интраназальную вакцину против гриппа, показано увеличение биоразнообразия микробиома и колебания в уровнях специфических IgA-антител [8]. В другом исследовании отмечена повышенная колонизация *Streptococcus pneumoniae* и *S. aureus* в носоглотке у людей, инфицированных вирусом гриппа А [8]. При этом было выявлено, что *S. pneumoniae* может формировать взаимовыгодные ассоциации с вирусом гриппа А, увеличивая его способность к передаче [8]. В еще одной работе было продемонстрировано, что микробиота носоглотки у пациентов с гриппом А существенно отличается от микробиоты здоровых людей, выделяясь преимущественным наличием таких бактерий, как *Streptococcus* и *Moraxella* [8]. Существуют и другие исследования, указывающие на то, что повышение численности *Moraxella* способствует развитию острых респираторных инфекций [20]. Имеются работы, описывающие роль рода *Streptococcus* и вида *Prevotella salivae* в изменении восприимчивости к вирусным инфекциям, в частности к вирусам гриппа А и В [21]. Так, *S. pneumoniae* способен выделять протеазы, активирующие вирусный гемагглютинин и модулирующие иммунный ответ хозяина, что способствует усилению инфекции гриппом А [8]. Таким образом, инфекции, вызываемые этими вирусами, инициируют противовирусный иммунный ответ, который, в свою очередь, ведет к изменениям в микробном составе и функциях, повышая восприимчивость к вторичным бактериальным инфекциям. Последние при таких условиях проявляются в более тяжелой клинической форме.

При анализе влияния респираторных вирусов на назальный микробиом выявляются четкие паттерны межвидовых взаимодействий. Установлено, что риновирусная инфекция

Таблица 4

Изменение микробиоты носовой полости при респираторных вирусных заболеваниях

Table 4

Changes in the nasal microbiota during respiratory viral diseases

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Вирус гриппа А / Influenza A virus	↑ <i>Pathogenic bacteria</i> ↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↑ <i>Phyllobacterium</i> spp. ↑ <i>Moraxella</i> spp. ↑ <i>Corynebacterium</i> spp. ↑ <i>Dolosigranulum</i> spp. ↓ <i>Pseudomonas</i> spp.	8
Вирус гриппа А (носоглотка/ротоглотка — дети, Китай) / Influenza A virus (nasopharynx/oropharynx — children, China)	↑ <i>Dolosigranulum</i> spp. ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↑ <i>Phyllobacterium</i> spp. ↑ <i>Moraxella</i> spp.	8
Риновирус А / Rhinovirus A	↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Haemophilus</i> spp. ↑ <i>Staphylococcus aureus</i>	8
Риновирус С / Rhinovirus C	↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↑ <i>Moraxella</i> spp.	8,22
Аденовирус / Adenovirus	↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	8
Респираторно-синцитиальный вирус / Respiratory syncytial virus	↑ <i>Haemophilus</i> spp.	8,22
SARS-CoV-2 (задняя часть носоглотки — дети) / SARS-CoV-2 (posterior nasopharynx — children)	↓ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Pseudomonas</i> ↑ <i>Herbaspirillum</i> ↑ <i>Burkholderia</i> ↑ <i>Comamonadaceae</i> U	28
SARS-CoV-2 (взрослые — мазки из горла) / SARS-CoV-2 (adults — throat swab)	↑ <i>Bacteroidales</i> ↑ <i>Fusobacterium</i> ↑ <i>Porphyromonas</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Neisseria</i>	29
SARS-CoV-2 (взрослые — мазок из среднего носового хода) / SARS-CoV-2 (adults — middle nasal meatal swab)	↑ <i>Peptoniphilus lacrimalis</i> ↑ <i>Campylobacter hominis</i> ↑ <i>Prevotella 9 copri</i> ↑ <i>Anaerococcus</i> ↓ <i>Corynebacterium</i> ↓ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ↓ <i>Prevotella disiens</i> ↓ <i>Corynebacterium</i>	25

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

приводит к значимому увеличению плотности популяции *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). В целом инфицирование респираторными вирусными агентами (включая вирусы гриппа, аденовирусы и риновирусы) индуцирует избыточную колонизацию носоглотки *S. pneumoniae*, что существенно повы-

шает риск развития инвазивной пневмококковой пневмонии. Выявлены также выраженные различия в структуре назального микробиома у младенцев в зависимости от этиологии вирусного поражения: профили микробиоты принципиально различаются при риновирусной инфекции и инфицировании респиратор-

но-синцитиальным вирусом (PCV) [8]. При этом конкретные штаммы риновируса коррелируют с определенными бактериальными профилями носоглотки, а восприимчивость к риновирусам серотипов А и С напрямую детерминирована составом преобладающего микробного сообщества [22]. Существует и обратная связь, при которой характер бактериального доминирования влияет на персистенцию вирусов: в частности, превалирование бактерий рода *Haemophilus* в носоглотке ассоциировано с пролонгированной элиминацией PCV у младенцев, госпитализированных по поводу бронхоолита [23].

В контексте исследований, анализирующих социальные и биологические детерминанты здоровья, обращает на себя внимание изучение расовых и этнических различий в исходах респираторных заболеваний. В частности, было выявлено, что афроамериканцы, латиноамериканцы, азиаты, тихоокеанские островитяне и коренные американцы имеют более высокую вероятность смерти от сепсиса, связанного с респираторной недостаточностью, по сравнению с кавказцами [10]. Эти выводы подчеркивают важность понимания сложных взаимодействий между микробиомом, вирусно-индуцированными изменениями иммунного ответа и ростом численности патогенных бактерий, особенно на фоне уменьшения микробного разнообразия [8].

В контексте глобальной пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, который связывается с рецепторами ACE2 (ангиотензин-превращающий фермент 2), особенно выраженными в носовых бокаловидных и реснитчатых клетках, были замечены интересные микробные корреляции. Исследования показали, что *Deinococcus thermus* встречается исключительно у контрольной группы, не страдающей от COVID-19, в отличие от пациентов в отделениях интенсивной терапии. При этом наблюдались изменения в микробиоме у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания [24]. Различия в микробной флоре могут указывать на изменения в иммунной среде, способствующие различным клиническим исходам инфекции [25]. Было также выявлено, что расовые и этнические различия существуют не только в распространенности респираторных заболеваний, но и в уровне заболеваемости COVID-19, что подчеркивает значимость социально-биологических факторов в распределении здоровья и болезни среди разных популяций [26].

Наконец, среди факторов риска, связанных с более высокой уязвимостью к COVID-19, выделяются гипертония, ишемическая болезнь сердца, диабет и респираторные заболевания [27, 28, 29].

Таким образом, комплексное изучение назального микробиома открывает новые перспективы для разработки целенаправленных пробиотических стратегий, нацеленных на укрепление иммунной защиты и профилактику респираторных инфекций.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И СРЕДНИЙ ОТИТ

В современной микробиологии отита особое внимание уделяется изучению микробиома носа, который, как подтверждено недавними исследованиями, играет важную роль в развитии этого заболевания. Анализируя динамику патогенной микрофлоры, ученые обнаружили, что увеличенное присутствие патогенных бактерий в носовой полости способствует их миграции в среднее ухо, что, в свою очередь, повышает риск возникновения отита (табл. 5) [8].

В одной из работ было проведено комплексное исследование микробиоты носоглотки у 163 младенцев. Методом пирро-секвенирования 16S рРНК установлено, что микробиота младенцев с острым отитом характеризуется сниженным содержанием комменсальных микроорганизмов по сравнению с группой здоровых детей, что указывает на важность этих бактерий в поддержании здоровья носоглотки [8]. К тому же в этой группе пациентов было выявлено повышенное присутствие бактерий родов *Moraxella*, *Streptococcus* и *Pasteurella* [8]. В другом исследовании было показано, что колонизация носовой полости *S. pneumoniae* значительно увеличивает риск развития отита у детей [8]. Также была подтверждена связь между увеличением риска отита и наличием в носовой микрофлоре таких бактерий, как *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Rothia*, *Neisseria* и *Veillonella* [8]. В то же время присутствие в микробиоте носовой полости *Corynebacterium*, *Dolosigranulum*, *Propionibacterium*, *Lactococcus* и *Staphylococcus* было связано со снижением риска заражения пневмококковой инфекцией и последующего развития отита [8].

В исследовании, охватившем популяцию из 11 349 младенцев с нормальной массой тела при рождении, была рассмотрена эпидемиология среднего отита — заболевания, широко распространенного среди педиатрической

Таблица 5

Изменение микробиоты носовой полости при среднем отите

Table 5

Changes in the nasal microbiota in otitis media

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Изменение при среднем отите в общем / Changes in otitis media in general	↑ <i>Moraxella</i> spp. ↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Pasteurella</i> spp. ↑ <i>Haemophilus</i> spp. ↑ <i>Actinomyces</i> spp. ↑ <i>Rothia</i> spp. ↑ <i>Neisseria</i> spp. ↑ <i>Veillonella</i> spp. ↓ <i>Commensal bacteria</i> ↓ Bacterial diversity ↓ <i>Lactococcus</i> spp. ↓ <i>Propionibacterium</i> spp. ↓ <i>Corynebacterium</i> spp. ↓ <i>Dolosigranulum</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus</i> spp. ↓ <i>Pseudomonas</i> spp. ↓ <i>Myroides</i> spp. ↓ <i>Yersinia</i> spp. ↓ <i>Sphingomonas</i> spp.	8
Изменение при рецидивирующем течении среднего отита / Changes in recurrent otitis media	↑ <i>Gemella</i> spp. ↑ <i>Neisseria</i> spp. ↓ <i>Corynebacterium</i> spp. ↓ <i>Dolosigranulum</i> spp.	8

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

популяции. Анализ показал, что этиология этого заболевания мультифакторна и включает в себя не только генетические, но и экологические аспекты. Важное наблюдение касается расовых и этнических различий в распространенности отита: было установлено, что младенцы афроамериканского и азиатского происхождения демонстрируют меньшую частоту постановки этого диагноза по сравнению с кавказскими младенцами [10].

Дополнительное изучение бактериальной флоры, ассоциированной с хроническим экссудативным средним отитом, выявило преобладание специфических микробных сообществ, характеризующихся наличием *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Moraxella*. Основные возбудители, связанные с патогенезом отита, включают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*. Отметим, что в контексте острого отита также наблюдается изменение баланса микробиоты, характеризующееся увеличением количества *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria* при одновременном снижении численности *Staphylococcus* и *Corynebacterium* [30].

Дальнейшие исследования показали, что микробиомы носоглотки у пациентов с рецидивирующим острым отитом значительно отличаются от таковых у здоровых лиц. В частности, у пациентов с рецидивирующим отитом чаще обнаруживались *Gemella* и *Neisseria*, тогда как у здоровых доминировали *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, что подчеркивает роль микробиома в предрасположенности к рецидивам заболевания [8]. Другое исследование, проведенное на основе анализа 971 образца носоглоточного секрета, у пациентов с острым отитом выявило преобладание патогенов, таких как *Moraxella*, *Haemophilus* и *Streptococcus*. Такое изменение микробиоты сопровождалось уменьшением бактериального разнообразия, что указывает на смещение микробного баланса в сторону патогенеза отита [8]. Во время эпизодов острого отита наблюдалось не только увеличение численности этих патогенов, но и снижение количества *Pseudomonas*, *Myroides*, *Yersinia* и *Sphingomonas*, подчеркивая изменения в микробной среде при развитии заболевания [8].

Риск развития хронического отита коррелирует с рядом факторов. В частности,

исследования подчеркивают значимость аллергии или атопии, верхних респираторных инфекций, храпа, предшествующих эпизодов острого отита, пассивного воздействия табачного дыма и низкого социально-экономического статуса. Интересно, что специфическая распространенность хронического гнойного отита была зарегистрирована в исследованиях, проведенных в Западной Африке [10], что отмечает необходимость географически и культурно обусловленного подхода к изучению этого заболевания.

Таким образом, результаты исследований подкрепляют необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи между микробиомом носоглотки и развитием отита, а также рассмотрения потенциала пробиотиков в модуляции этой среды для профилактики заболевания.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ

У пациентов с активной формой гранулематоза с полиангиитом (ГсП) преобладает *Staphylococcus aureus*, тогда как в микрофлоре здоровых людей доминируют *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* [8]. Данный факт подчеркивает существенную разницу в микробном спектре между больными и здоровыми лицами. Уровень колонизации *S. aureus* значительно возрастает у лиц с активным течением заболевания по сравнению с пациентами, находящимися в стадии ремиссии. Это подтверждает предположение о взаимосвязи между активностью ГсП и изменениями в микробиоме носовой полости. Контакт с животными, особенно с лошадьми, значительно увеличивает вероятность развития ГсП. Наличие бронхоэктаза за пять лет до установления диагноза ГсП, фиброз легких в предшествующие три года и история аутоиммунных заболеваний или хронической почечной недостаточности являются значимыми предикторами развития данного заболевания [8, 31]. Эти выводы подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке рисков и механизмов развития гранулематоза с полиангиитом, что может способствовать эффективной профилактике и терапии рассматриваемой нозологии.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Доминирование бактерий рода *Moraxella* коррелирует с усилением клинических про-

явлений атопического дерматита (АД) у детей, что указывает на возможное влияние микробной составляющей на патогенез данной патологии [32]. Следует отметить, что между микробиотами носа и кожи наблюдается взаимосвязь, несмотря на их фундаментальное различие, что было подтверждено в исследовании 48 парных образцов [32]. Заинтересованность в изучении длительной колонизации *S. aureus* у взрослых с АД обусловлена выявлением идентичного типа гена белка А в образцах, взятых как из носовой полости, так и с поверхности кожи [32]. Это подтверждает теорию о системном характере атопического дерматита и указывает на повышенный риск колонизации слизистой оболочки полости носа и кожи метициллин-устойчивым *S. aureus* [33].

Анализ распространенности АД выявил географические и этнические особенности, причем в Африке и Океании наблюдается более высокий уровень заболеваемости по сравнению с Индией, Северной и Восточной Европой. Исследование в США показало, что дети афроамериканского происхождения страдают от АД чаще, чем дети европеоидной расы. Эти данные подчеркивают необходимость учета этнической принадлежности при изучении патофизиологии АД [8]. Иммунологические исследования указывают на сильную активацию Th2-хелперов у всех этнических групп, однако среди них существуют значительные различия в иммунной поляризации. Установлено, что азиатские пациенты с АД имеют более выраженную активацию Th17/Th22, в то время как у афроамериканцев обнаружен самый высокий уровень сывороточного IgE, при отсутствии активации Th1 и Th17 [8]. Это подчеркивает сложность и многофакторность иммунной реакции при АД.

В контексте ассоциативной связи между АД и психоневрологическими расстройствами особенно стоит отметить обнаруженную корреляцию с развитием синдрома дефицита внимания и гиперактивности и аутического спектра расстройств у детей старше трех лет [34]. Это открытие подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению АД, включая оценку психосоциальных и неврологических аспектов.

Псориазические поражения и смежные неповрежденные участки кожи демонстрируют уникальные микробные характеристики с повышенной разнообразностью и гетерогенностью по сравнению со здоровой кожей. В исследовании на модели новорожденных

мышей, колонизированных *S. aureus*, была обнаружена сильная активация Th17, что, вероятно, связано с кожным воспалением [8]. Псориаз, в свою очередь, возникает в результате взаимодействия гиперпролиферативных кератиноцитов и инфильтрирующих иммунных клеток, при этом роль микробиоты кожи в регуляции иммунного ответа крайне значима. *S. epidermidis* способствует укреплению Т-клеточного ответа кожи путем стимуляции продукции IFN γ и ИЛ-17, что обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов и предотвращает развитие воспалительных процессов, ассоциированных с псориазом [35]. При этом *Corynebacterium accolens* способствует поддержанию кожного гомеостаза за счет расширения популяции ИЛ-17-продуцирующих дермальных $\gamma\delta$ Т-клеток [35]. Таким образом, изменение баланса между *S. aureus* и *S. epidermidis* является характерным для патогенеза псориаза [8].

Наконец, рассматривая эпидемиологию псориаза, следует отметить, что данные клинических наблюдений указывают на различия в распространенности этого заболевания в зависимости от географического расположения. Различные внешние и внутренние факторы, такие как стресс, ожирение, диабет, курение, загрязнение воздуха, артрит, воспалительные заболевания кишечника, употребление алкоголя, прием лекарств, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, воздействие солнца и гипертония, могут влиять на развитие и течение псориаза, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к его изучению и лечению, учитывая генетическую предрасположенность [35, 36].

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) — одна из основных причин деменции в мире, представляет собой неврологическое расстройство, приводящее к глубокому снижению когнитивных функций и ухудшению памяти. Исследования показывают, что с возрастом риск развития БА значительно увеличивается, удваиваясь каждые пять лет среди лиц старшего возраста, что обуславливает текущую глобальную распространенность заболевания на уровне порядка 50 миллионов человек [37]. На ранних стадиях заболевания наблюдаются умеренные когнитивные нарушения, такие как проблемы с кратковременной памятью, которые по мере прогрессирования БА перераста-

ют в глубокие дефициты памяти, серьезные изменения в поведении и мышлении, а также затруднения в выполнении ежедневных задач и снижение коммуникативных способностей [37]. На поздних стадиях БА происходят выраженные изменения личности, снижается иммунная защита, ухудшаются понимание и коммуникативные функции, а также возникают проблемы с движением и глотанием [37].

Этиология БА многофакторна, она связана с возрастными изменениями, генетической предрасположенностью, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, воздействием окружающей среды и инфекционными процессами [38]. Проведенные исследования подчеркивают, что женщины подвержены более высокому риску развития БА. Это обусловлено генетическими аспектами, включая высокую частоту встречаемости аллеля аполипопротеина E — $\epsilon 4$, и гормональными особенностями, связанными с гормонами яичников, что указывает на корреляцию между количеством репродуктивных лет и вероятностью развития БА [37, 39, 40].

В патогенезе БА ключевую роль играют отложения β -амилоида (A β) и образование нейрофибриллярных клубков из-за гиперфосфорилирования белка Тау. Исследования указывают, что A β , особенно фракция A β 1-42, изначально рассматривалась как основной фактор нейропатологии БА [37]. Однако недавние научные данные подтверждают, что ключевую роль играет не столько синтез A β , сколько его очистка: в здоровом мозге процессы удаления A β преобладают над его продукцией, предотвращая формирование патогенных отложений [37]. Нарушение этих процессов приводит к накоплению токсичных амилоидных бляшек, которые вызывают нейронную дисфункцию, синаптические нарушения, воспаление, астроглиоз и микроглиоз, что в конечном счете приводит к атрофии мозга и гибели нейронов [37]. Аналогичным образом патология белка Тау, включающая его гиперфосфорилирование и образование внутринейронных клубков, усугубляет прогрессирование БА [37]. Таким образом, несмотря на десятилетия исследований, целостное понимание механизмов развития и прогрессирования БА все еще отсутствует, а поиск эффективных методов терапии продолжается.

В ходе многочисленных исследований была выявлена потенциальная связь между ХРС и развитием деменции. Ретроспективное изучение данных с 2006 по 2019 год указало на повышенный риск развития деменции у

пациентов, страдающих от ХРС [41]. Подробный анализ показал, что у лиц с легкими когнитивными нарушениями, сопровождаемыми ХРС, вероятность прогрессирования в деменцию значительно выше, чем у пациентов с исключительно когнитивными дефицитами. В контексте этой темы заслуживает внимания исследование, проведенное в Тайване с участием 8768 пациентов с деменцией, которое подтвердило значимую связь между ХРС и деменцией [37]. Это открытие подчеркивает, что сопутствующие заболевания, такие как инсульт и васкулиты, могут способствовать повышению риска васкулярной деменции. Сходство выводов с другими исследованиями, устанавливающими корреляцию между ХРС и когнитивными нарушениями, подчеркивает значимость данной связи [37, 42]. Однако некоторые научные работы не обнаружили прямой связи между БА и ХРС [37], что может быть обусловлено различиями в методиках диагностики и анализе данных.

Деменция чаще всего встречается у пожилых людей, тогда как симптомы ХРС могут уменьшаться со временем, что, возможно, связано с изменениями в иммунной системе. Исследования указывают на то, что течение ХРС более выражено у лиц моложе 39 лет, тогда как у пожилых людей наблюдается ухудшение функции назального эпителия [1, 37].

Гематоэнцефалический барьер предотвращает прямое проникновение бактериальной инфекции из носовых пазух в мозг, однако воспалительный процесс может распространяться через обонятельную луковицу и нервы, обходя этот защитный барьер. Это предполагает механизм, посредством которого ХРС может способствовать нейродегенеративным процессам, ведущим к деменции [43, 44].

Известно, что воспаление в головном мозге может вызывать когнитивное снижение даже до появления классических нейропатологических признаков БА, таких как накопление бета амилоида (А β) и гиперфосфорилирование белка Тау. Производимые активированными клетками микроглии и астроцитами воспалительные цитокины нарушают функции коры мозга и сокращают объем гиппокампа, влияя на способности к памяти и обучению. Связь между накоплением А β в мозге и активацией микроглии, а также увеличение уровня провоспалительных цитокинов и системных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, подчеркивает их ассоциацию с деменцией. На начальных стадиях БА активация микроглии и астроцитов способствует

устранению А β , но их длительная активация может привести к «вредному» воспалительному ответу, опосредованному продукцией TNF- α и ИЛ-6, что уменьшает очистку от А β и способствует его накоплению. Эффективность противовоспалительных препаратов в снижении риска БА подтверждает роль воспалительного процесса в развитии этого заболевания [37].

В контексте ХРС отмечается дисрегуляция иммунной системы, снижение эффективности врожденного звена иммунитета и увеличение количества воспалительных клеток, ведущее к активизации и поляризации Т-хелперов 2-го типа (Th2) и увеличению выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-13, ИЛ-5 и ИЛ-4. Такое воспалительное состояние не только усугубляет течение ХРС, но и может способствовать развитию БА. Метаанализ подтвердил, что деменция связана с повышением уровня системных воспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, TNF- α , ИЛ-1 β и TGF- β (трансформирующий фактор роста бета). В слизистой оболочке пациентов с ХРС также отмечается повышение этих цитокинов, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения влияния цитокинов на нервную систему и процессы нейродегенерации [37].

В последнее десятилетие накапливаются убедительные данные, указывающие на то, что патогенез болезни БА может начинаться с аномального накопления бета амилоида (А β) в обонятельных нейронах носовой полости, откуда последний распространяется в центральную нервную систему. Исследования показывают, что в непосредственной близости к обонятельной зоне, в таких структурах мозга, как гиппокамп и энторинальная кора, у пациентов с БА фиксируются существенные патологические изменения, включая нейрональную дегенерацию и атрофию [37].

Опираясь на экспериментальные данные, полученные на моделях трансгенных мышей А β PP/PS1, представляющих БА, установлено, что А β распространяется от обонятельного эпителия к обонятельной луковице, затем к переднему обонятельному ядру, пириформной коре, энторинальной коре и гиппокампу, при этом интенсивность накопления А β увеличивается с возрастом [37]. Далее, на ранних стадиях БА, изменения затрагивают путь от обонятельной луковицы к обонятельному тракту и обонятельной корковой области, которая анатомически связана с гиппокампом [37]. Обнаружение нейрофибриллярных

клубков в обонятельной луковице, переднем обонятельном ядре и обонятельной коре на начальных этапах БА, прежде чем патология становится заметной в других частях мозга, подчеркивает значимость этих регионов в развитии болезни [37].

Новейшие научные работы подтверждают, что белки Аβ и Тау могут передаваться между нейронами через синапсы — такие данные позволяют сделать предположение о наличии еще одного патогенетического механизма БА [37]. Проекционные нейроны обонятельной системы иннервируют множество корковых областей, при этом митральные и щетинистые клетки формируют проекции в различные регионы мозга. Митральные клетки направляются к обонятельным ядрам, обонятельному бугорку, энторинальной коре и частям амигдалы. Пирамидные клетки проектируются в таламические и гипоталамические ядра, гиппокамп и амигдалу [45]. Эти связи предполагают, что первичное скопление Аβ в носовой полости может инициировать патологические процессы в удаленных нейронных структурах, способствуя развитию БА.

Значительный вклад в понимание механизмов развития БА внесла одна из работ, в которой было обнаружено, что носовое содержимое включает Аβ у пациентов с БА [46]. Было выявлено, что уровни Аβ возрастают у лиц с повышенным риском развития БА, что демонстрируется низкими показателями по шкале Mini-Mental State Exam, высокими показателями по шкале Clinical Dementia Rating и шкале Global Deterioration Scale, что подтверждает потенциал Аβ в носовой полости как раннего маркера БА и указывает на обонятельную нейропатию как на фактор риска развития БА [46].

Совместное воздействие ХРС и старения может ослабить способность к восстановлению носового нейроэпителия, что, в свою очередь, способствует проникновению провоспалительных факторов и компонентов микробиоты носа в центральную нервную систему, потенциально вызывая БА. Согласно представленным данным, эти факторы могут усиливать друг друга, тем самым обуславливая снижение регенеративных способностей тканей, что, как предполагается, ведет к увеличению проницаемости для провоспалительных факторов и дисбаланса микробиоты носа с последующим их проникновением в центральную нервную систему, что может способствовать развитию БА [37].

Исследования, фокусирующиеся на последствиях лечения ХРС, демонстрируют

интересные результаты: у пациентов, прошедших через хирургические или иные медицинские вмешательства на носовые пазухи, наблюдается значительное улучшение когнитивных функций. Это явление может быть объяснено как уменьшением локального воспалительного процесса, так и оптимизацией снабжения кислородом мозговых тканей, благотворно влияющих на нейрональную активность и восстановление [37, 47].

В контексте микробиоты носа, исследования у пациентов с БА указывают на нарушение ее нормального состава с преобладанием патогенных организмов. Особый интерес представляет *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), которая ассоциируется не только с высокой смертностью от пневмонии среди пациентов с БА, но и рассматривается как один из возможных инициаторов развития этого заболевания. Данные показывают, что *C. pneumoniae* обнаруживается в обонятельных луковицах у пациентов с БА, а также в астроцитах, микроглии и нейронах [37]. Астроциты и микроглия, выполняющие критически важные функции в поддержании гомеостаза и защитной реакции центральной нервной системы (ЦНС), активируются в ответ на инвазию патогенных микроорганизмов, производя реактивные формы кислорода и провоспалительные цитокины, что было подтверждено в контексте исследований *C. pneumoniae* в БА [37].

Патологоанатомические исследования мозга пациентов с БА выявили значительное увеличение бактериальной нагрузки в сравнении с контрольными образцами, включая микроорганизмы, обычно обитающие в оральной, назофарингеальной и кожной микрофлоре, например *P. acnes*. Помимо этого, наблюдается повышение уровня бактериальных эндотоксинов (дифтерийный токсин, продуцируемый *Corynebacterium diphtheria*) и токсинов в таких критически важных областях мозга, как гиппокамп и неокортекс, что предполагает их прямое влияние на развитие нейродегенеративных изменений при БА [37].

В свете предполагаемой корреляции между ХРС и когнитивными расстройствами терапевтическое воздействие на ХРС, как медикаментозное, так и хирургическое, потенциально может замедлить или даже улучшить нейродегенеративные процессы и когнитивное состояние пациентов. В лечении ХРС традиционно применяют антибиотики, назальные деконгестанты, стероиды и промывания солевыми растворами, причем для лечения острого синусита предпочтение отдается антибио-

тикам, а в случае хронической формы — их комбинации с кортикостероидами [37]. Интересно, что аминогликозиды, использовавшиеся в лечении ХРС, продемонстрировали свою эффективность в коррекции мутаций, связанных с лобно-височной деменцией. Такая коррекция позволяла восстановить синтез програниулина, отсутствие которого связано с лобно-височной деменцией [37, 48].

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

В рамках изучения взаимосвязи между назальной микробиотой и хроническими заболеваниями, группой ученых было выявлено, что состав микробиоты носовой полости влияет на развитие и рецидивы хронического риносинусита, что подтверждается исследованиями [49, 50]. Отмечается, что неблагоприятная микробная среда в носовых пазухах способствует усилению воспалительных процессов, в то время как благоприятная флора может оказывать защитное действие [51].

Систематический анализ литературы позволил выявить повышенную распространенность ХРС у пациентов с рассеянным склерозом (РС) по сравнению со здоровыми людьми [49]. Эта ассоциация может быть обусловлена как изменениями в микробиоте носовой полости, так и альтерацией местного иммунного ответа [49]. К тому же, у пациентов с РС зафиксирована гиперреактивность мастоцитов, которая может вызывать хроническое воспаление слизистой оболочки носа, аналогично процессам, происходящим при аллергическом рините [49].

Было обнаружено, что изменения в кислотности среды носовой полости, вызванные воспалением, способствуют дисбалансу микробной флоры, усиливая доминирование патогенных микроорганизмов, что ведет к формированию замкнутого воспалительного цикла [49, 51]. Эта находка подчеркивает необходимость глубокого понимания механизмов взаимодействия между микробиотой носа и патогенезом хронических заболеваний.

Интересные клинико-эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о схожести между РС и ХРС. Оба заболевания характеризуются хроническим воспалительным процессом, периодами обострений и ремиссий и часто ассоциируются с легкими респираторными вирусными инфекциями. Дополнительно оба заболевания демонстрируют аналогичные возрастные кривые заболеваемости

и преимущественное поражение женского населения, а также увеличенное число заболевших на более высоких широтах, что может быть связано с климатическими факторами.

В контексте патофизиологии РС особое внимание привлекает взаимосвязь между инфекциями и нейровоспалением. Так, одно из исследований указывает на ассоциацию между моновиремией и повышенной частотой РС, особенно у молодых людей, что подчеркивает роль вируса Эпштейна–Барр в развитии этого заболевания [49]. Это свидетельствует о возможности молекулярной мимикрии, когда вирусные антигены вызывают перепрограммирование иммунной системы.

Роль микробиоты носовой полости в развитии РС особенно значима на фоне данных о взаимодействии между патогенной флорой и усилением нейровоспалительных процессов. Предполагается, что нарушение микробной среды носовых пазух может не только способствовать развитию ХРС, но и косвенно влиять на прогрессирование РС, усиливая риск вирусных инфекций и нейровоспаления [51, 52].

В контексте пандемии COVID-19 особое значение приобретает изучение влияния вирусных инфекций на течение РС, поскольку SARS-CoV-2 может вызывать молекулярную мимикрию, аналогичную воздействию вируса Эпштейна–Барр, что требует дальнейшего наблюдения и исследования [52, 53].

Наконец, текущее понимание роли микробиоты носовой полости в развитии и прогрессировании нейровоспалительных заболеваний подчеркивает необходимость проведения специализированных исследований. Они должны быть направлены на выявление потенциальных терапевтических целей, способных корректировать назальную микробиоту для снижения частоты рецидивов риносинусита и нейровоспалительных процессов при РС.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

В свете последних исследований нельзя не отметить роль носовой и ротовой полостей в патогенезе болезни Паркинсона, особенно учитывая, что они являются первыми барьерами на пути патогенов, стремящихся проникнуть в ЦНС [54]. Обращают на себя внимание результаты, показывающие, что дисбиоз микробиоты назофаринкса способен активировать воспалительный ответ на альфа-синуклеин, который, в свою очередь, приводит к нейродегенеративным расстройствам [54].

В частности, важность альфа-синуклеина в контексте болезни Паркинсона проявляется через его накопление и агрегацию в дофаминергических нейронах черной субстанции ЦНС, что инициирует процесс гибели данных нейронов [54]. Это открытие находит подтверждение в клинических наблюдениях, где установлено, что на ранних стадиях БП, задолго до появления моторных нарушений, у большинства пациентов проявляются обонятельные дефициты [54]. Необходимо отметить, что пациенты с болезнью Паркинсона часто страдают от немоторных симптомов, включая снижение слюноотделения, слюнотечение, дисфагию и гипосмию, что указывает на патологические процессы в обонятельной системе. Эти симптомы не только ухудшают качество жизни, но и являются важными индикаторами прогрессирования заболевания. Интересно, что исследования микробиоты носовой полости у пациентов с болезнью Паркинсона выявили снижение количества бактерий, обычно не вызывающих воспаление: *Blautia wexlerae*, *Lachnospira pectinoschiza* и *Propionibacterium humerusii*. Это изменение в микробиоте может играть важную роль в механизмах развития болезни Паркинсона, подчеркивая значимость дальнейших исследований в данной области.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЕМ ОБОНЯНИЯ МИКРОБИОТОЙ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В жизни людей, испытывающих нарушение обоняния, возникают немалые трудности. Ведь обоняние, как показывают многочисленные исследования, не только служит источником информации об окружающем мире, но и играет значительную роль в обеспечении нашего здоровья и гомеостаза (рис. 5) [54]. Взаимодействие одорантов с рецепторами запускает генерацию электрохимических сигналов в обонятельных сенсорных нейронах. Последующее проведение этих импульсов в структуры головного мозга модулирует функции вегетативной и эндокринной систем, а также формирует эмоциональный ответ. Данный многокомпонентный сигнальный каскад в настоящее время остается недостаточно изученным [55].

С возрастом уменьшается обонятельная чувствительность, что подтверждают данные научных работ: так, по данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости обонятельных дисфункций закономерно

возрастает с 4,1% в возрастной когорте 53–59 лет до 47,1% среди лиц старше 80 лет [54]. Это свидетельствует о тесной связи между возрастными изменениями и функциональностью обонятельной системы.

Рассматривая влияние микробиоты носа на обонятельные функции, было выявлено, что обонятельный порог и способность к дискриминации ароматов зависят от состава микробного сообщества в носовой полости, тогда как идентификация запахов напрямую этой зависимостью не обусловлена [54]. Таким образом, существует определенная корреляция между микробным составом и обонятельными способностями человека.

Было установлено, что доминирующими в обонятельной области являются микроорганизмы типов *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, с преобладанием видов *Corynebacterium*, *Staphylococcus* и *Dolosigranulum* [1]. Нарушения в нормальной микробиоте, в частности доминирование *Dolosigranulum pigrum*, могут привести к развитию обонятельных инфекций [54].

Обонятельные нейроны, связываясь с мозгом, формируют маршрут, по которому микробы и их метаболиты могут попадать в ЦНС, минуя гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет им оказывать непосредственное воздействие на обонятельную луковицу [55, 56]. Структура ГЭБ обеспечивает защиту мозга от различных внешних агентов, однако некоторые патогены способны преодолевать ее, используя разнообразные механизмы проникновения [54]. Сеть обонятельных нейронов, взаимодействуя с различными структурами мозга, обеспечивает комплексную обработку запахов, влекущую за собой как распознавание и дискриминацию, так и эмоциональное восприятие запахов. Это взаимодействие охватывает множество областей мозга, включая обонятельную кору, гиппокамп, миндалевидное тело, энторинальную кору, гипоталамус и другие структуры, что делает процесс обоняния крайне сложным [54, 56].

В процессе старения происходят изменения в структуре обонятельного эпителия и обонятельной луковицы, которые могут привести к снижению обонятельной функции [54]. Это, в свою очередь, может быть связано с развитием неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [54]. Указывается на присутствие амилоидных бета-белков (Аβ) и нейрофибриллярных клубков Тау в обонятельном эпителии у пациентов с болезнью

Альцгеймера, что подчеркивает связь между обонятельной функцией и нейродегенеративными процессами [54]. Проникновение микробных патогенов в ЦНС через ГЭБ и барьер кровь — ликвор (BCSFB), используя различные пути (путь по обонятельному нерву, путь по тройничному нерву, системный путь), может привести к нарушениям в функционировании мозга, увеличению его проницаемости и развитию нейропатологий [54]. Хроническое воспаление и дисбаланс микробиоты, как показывают исследования, могут способствовать возникновению когнитивных нарушений и деменции [54].

Анализ обонятельных функций показывает, что они тесно связаны с когнитивными процессами, что особенно важно для диагностики нейродегенеративных заболеваний. Так, использование тестов на обоняние (таких как Sniffin' Sticks), помогает выявить и оценить степень нарушения обонятельной функции и ее влияние на когнитивные способности [54]. Обоняние не только помогает нам воспринимать окружающую среду, но и играет важную роль в поведенческих реакциях, таких как принятие решений, прием пищи и определение потенциальных угроз [54].

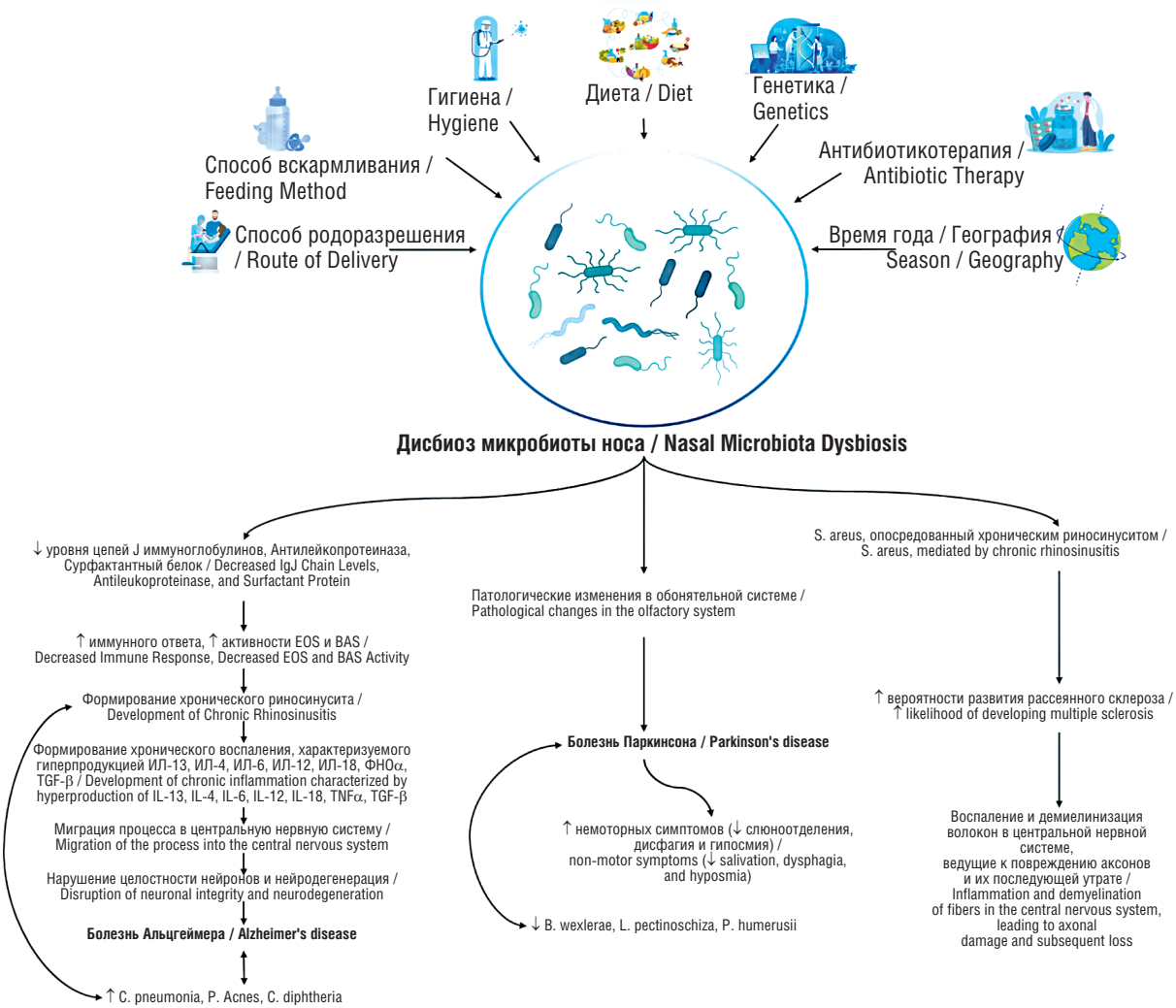


Рис. 5. Взаимосвязь между факторами, определяющими микробиоту, составом микробиоты, обонянием, хроническим воспалением в верхних дыхательных путях (ВДП) и нейродегенеративными заболеваниями: ФНОα — фактор некроза опухоли-альфа, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, TGF-β — трансформирующий фактор роста бета (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 5. The relationship between factors determining the microbiota, the composition of the microbiota, olfaction, chronic inflammation in the upper respiratory tract (URT) and neurodegenerative diseases: TNFα — tumor necrosis factor-alpha, BAS — basophils, EOS — eosinophils, TGF-β — transforming growth factor beta (the figure is prepared by the authors)

Таким образом, обоняние является сложным и многогранным процессом, тесно взаимосвязанным с общим состоянием здоровья человека и его неврологическим статусом, что делает его исследование предметом важных научных разработок в области нейробиологии и медицины. На сегодняшний день имеются данные о том, что нарушение обоняния связано с развитием таких патологий, как: рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, а также является биомаркером сердечной недостаточности, инсульта, сахарного диабета, артериальной гипертензии, патологий печени, психозов, эпилепсии и онкологических процессов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С МИКРОБИОТОЙ НОСА

В парадигме нейродегенеративных заболеваний выделяется теория Доти — гипотеза «олфакторного вектора» или «маршрут от носа к мозгу» (рис. 6). Эта концепция связывает наблюдаемые нарушения в обонятельной

системе с экологическими факторами, которые участвуют в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [54]. Согласно этой гипотезе, обонятельная система функционирует как прямой канал, через который экологические агенты, включая микроорганизмы, могут проникать в обонятельную луковицу (ОЛ), после чего способны индуцировать нейровоспаление и нейродегенерацию.

Обсуждаемые нарушения могут объясняться несколькими механизмами, через которые микробиота носовой полости, проникая через обонятельный нерв, может способствовать началу и развитию неврологических нарушений. Напрямую представители микробиоты носовой полости или их метаболиты могут распространяться вдоль нервных путей, вызывая воспалительные процессы или накопление нейропатологических белков, таких как альфа-синуклеин и бета-амилоид, что в конечном итоге ведет к нейродегенерации [56]. В частности, в контексте БА и БП, удаленное поражение обонятельной системы может инициировать прионоподобное распространение неправильно сложенных

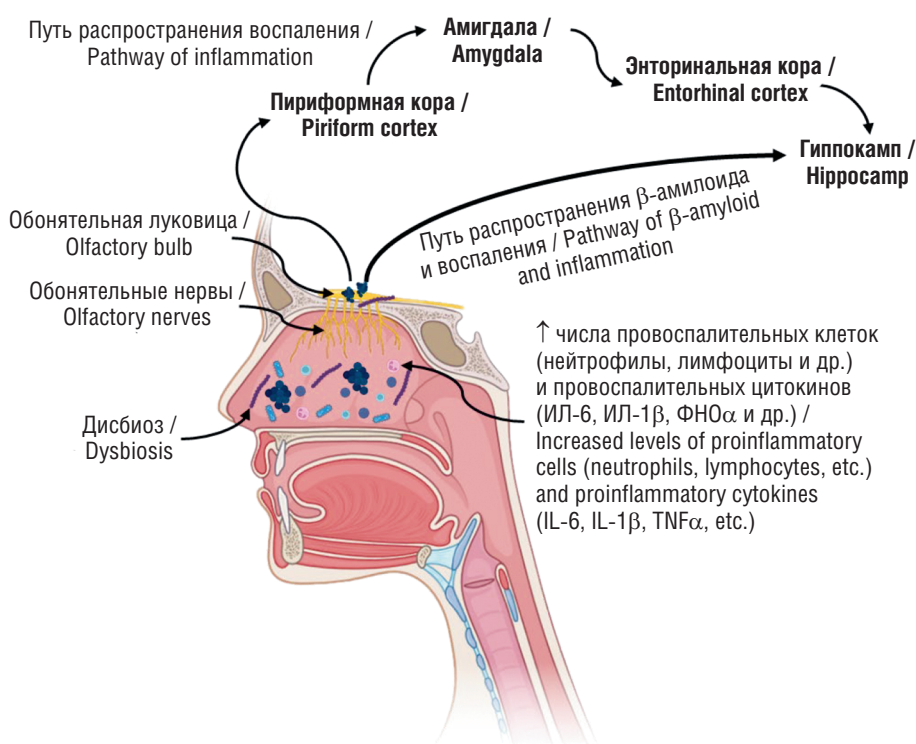


Рис. 6. Патогенетические основы развития нейродегенеративных заболеваний во взаимосвязи с микробиотой носа: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-1β — интерлейкин-1β, ФНОα — фактор некроза опухоли-альфа (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 6. Pathogenetic basis for the development of neurodegenerative diseases in relation to the nasal microbiota: IL-6 – interleukin-6, IL-1β – interleukin-1β, TNFα – tumor necrosis factor-alpha (the figure is prepared by the authors)

белков по нейронным путям [54]. Интересно, что эксперименты показали, как введение альфа-синуклеина или бета-амилоидных (Аβ) олигомеров [54] в ОЛ модельных животных приводит к их распространению к связанным участкам мозга в течение нескольких часов.

Помимо этого, важно упомянуть роль воспаления, вызванного изменениями в микробиоте носовой полости, в распространении патологических процессов через ЦНС. В частности, микроглия обонятельной луковицы может играть существенную роль в этом процессе. В экспериментах на модельных животных было показано, что введение липополисахарида (ЛПС) в носовую полость приводит к активации рецепторов Toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR-2), начиная с ОЛ, и последующему распространению по всему мозгу [56]. Активация TLR стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, способствует повреждению нейронов и олигодендроцитов, что является важной частью воспалительной реакции, характерной для упомянутых заболеваний [56].

Дополнительный механизм, через который микробиота носовой полости может влиять на неврологические заболевания, связан с лимфатическим дренажом [56]. Например, в контексте РС связь с ХРС дает основание предполагать, что бактериальные токсины, особенно синтезируемые в придаточных пазухах носа, могут проникать в экстрацеллюлярную жидкость ЦНС через лимфатическую систему. Стафилококковая сфингомиелиназа, обнаруженная в оболочках мозга, пространствах Вирхова–Робина и нейропаренхиме у лиц с РС, указывает на дисперсию антигена *S. aureus* в этих структурах. В лабораторных исследованиях было выявлено, что сфингомиелиназа способна индуцировать апоптоз олигодендроцитов [56]. Кроме того, наблюдается увеличение количества *S. aureus*, продуцирующих энтеротоксин-А, у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, что особенно важно, поскольку было доказано, что эти суперантигены активируют CD4+ лимфоциты, провоцируя рецидивы в экспериментальной модели аутоиммунного энцефалита (ЕАЕ) [56]. Таким образом, существует основание полагать, что токсины *S. aureus* из носовой полости могут быть важными факторами в развитии воспалительных процессов в ЦНС.

Следует отметить, что хотя исследования преимущественно сосредоточены на токсинах *S. aureus*, предполагается, что целый

спектр бактериальных токсинов, производимых микробиотой носовой полости, может участвовать в поддержании олигоклональных полос (ОКП) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с РС. В то время как некоторые ОКП, возможно, отражают иммунный ответ на распространенные аутоантигены [56], в ЦСЖ больных РС также обнаруживаются стафилококк-специфичные ОКП, что указывает на существование реактивных клонов плазматических клеток внутри мозга. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для идентификации иммуноглобулинов G (IgG), специфичных для других компонентов микробиоты носовой полости.

ПРОБИОТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

В современной медицине пробиотики рекомендовали себя как эффективное средство в борьбе с дисбиозом и при лечении различных заболеваний, включая астму и хронический риносинусит [14, 48]. Эти живые микроорганизмы, обладающие положительным воздействием на здоровье, вводят напрямую в носовую полость, где и происходит их ключевое взаимодействие с организмом хозяина в контексте коррекции дисбиоза носовой полости [57, 58].

Важное значение в механизме действия пробиотиков имеет их способность к колонизации определенных участков эпителия верхних дыхательных путей (ВДП), что является детерминирующим фактором их эффективности [54]. Важную роль пробиотики играют и в качестве вспомогательной терапии, нацеленной на снижение отрицательного влияния антимикробных препаратов на микробное разнообразие и биомассу [54].

Пробиотические микроорганизмы способствуют восстановлению нормальной микрофлоры ВДП, что делает их весьма значимым инструментом в процессе восстановления качественно-количественного состава микробиоты ВДП [54]. Эти микроорганизмы инициируют целый ряд адаптаций, направленных на улучшение барьерных свойств и функциональной активности эпителия ВДП [57].

Взаимодействие пробиотиков с иммунной системой хозяина приводит к физиологическому улучшению эпителия ВДП, обеспечивая регуляцию сигнальных путей, что подтверждает их высокую иммуномодулирующую активность [54, 57]. Взаимодействие пробиотиков с резидентными представителями микробиоты

ВДП усиливает антимикробное действие и контролирует рост патогенов, модифицируя кислотность среды [54, 57]. Пробиотики, обладая регуляторным воздействием на циркуляцию лимфоцитов и уровни цитокинов, проявляют выраженные иммуномодулирующие функции [57]. В частности, *Lactobacillus rhamnosus* способствует увеличению количества Т-хелперов типа 1 (Th1) и снижению количества Т-хелперов типа 2 (Th2) в исследованиях на грызунах [59]. Также пробиотики модулируют воспалительные реакции, влияя на лимфоцитарные ответы и концентрацию иммуноглобулина А (IgA) в слизистых оболочках [57].

Пробиотическая коррекция при аллергическом рините. Как было отмечено выше, дисбиоз в микробиоте носовой полости может быть одним из механизмов развития аллергического ринита. В этом ключе примечательны работы, раскрывающие потенциал пробиотиков как дополнительного метода лечения данного заболевания. Так, одно из исследований демонстрирует, что введение *Lactobacillus acidophilus* 92 в ферментированное молоко оказывает значительное улучшение в симптоматике носовых проявлений у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), в сравнении с группой, потреблявшей молоко без добавления молочнокислых бактерий [8]. Дальнейшее исследование, организованное в формате двойного слепого теста с плацебо и рандомизацией, охватило 60 детей с КАР. Одна группа участников проходила лечение совместно с антигистаминным препаратом левоцетиризином и *Lactobacillus paracasei*, тогда как контрольная группа получала только левоцетиризин и плацебо. Отчеты свидетельствуют об улучшении качества жизни и уменьшении симптомов зуда и чихания у пациентов, принимавших пробиотик. В другом исследовании было оценено влияние *Lactobacillus rhamnosus* GG и добавок, включающих витамин D, на эффективность специфической сублингвальной иммунотерапии (SLIT), ориентированной на аллергены пыльцы трав, у детей с АР. Результаты показали снижение симптоматической и медикаментозной нагрузки у всех участников, принимавших SLIT, а также значительное увеличение уровня Т-регуляторных клеток CD4+CD25+Fox3+ у детей, леченных с пробиотиком, включающим *L. rhamnosus*, в сравнении с теми, кто получал только SLIT и витамин D [54]. Эти находки подтверждают важность пробиотиков в стратегии ком-

плексного лечения АР, обогащая арсенал терапевтических подходов к круглогодичному и сезонному аллергическому риниту, открывая новые перспективы для улучшения качества жизни пациентов.

Пробиотическая коррекция при ХРС. Одна из работ, проведенная в формате двойного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, оценивающая качество жизни 77 пациентов с ХРС на фоне приема пробиотика на основе *L. rhamnosus*, не выявила значимых улучшений в сравнении с контрольной группой в околоносовых пазухах [8]. Дополнительно, эксперимент по топическому применению пробиотической культуры медоносных пчел (HLAB), состоящей из девяти штаммов *Lactobacillus* и четырех *Bifidobacterium*, показал, что такое вмешательство безопасно и хорошо переносится пациентами [54]. Однако применение HLAB не привело к заметным изменениям в симптоматике, уровнях воспалительных биомаркеров в носовых промывных жидкостях, а также в составе комменсальной флоры носовой полости у пациентов с ХРС без носовых полипов [54]. В другой работе было изучено влияние *Enterococcus faecalis* у детей с острым синуситом, где данный пробиотик существенно сокращал частоту и продолжительность болезни [57]. Исходя из текущих научных данных, приходится констатировать, что пробиотическая терапия в настоящее время не получает однозначной рекомендации в качестве дополнительного метода лечения хронического риносинусита. Очевидно, что для определения истинной роли пробиотиков в лечении ХРС потребуются более масштабные и детальные исследования.

Пробиотическая коррекция при инфекциях респираторного тракта. В недавних исследованиях уделяется значительное внимание изучению микробиоты носоглотки, которая играет важную роль в восприимчивости организма к вирусу гриппа [8, 19].

Как было отмечено в предыдущих частях, род *Corynebacterium* взаимодействует с *S. aureus* в носовой полости, что играет важную роль в предотвращении его колонизации и устойчивого присутствия [60]. Экспериментально установлено, что *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (*C. pseudodiphtheriticum*) обладает способностью избирательно воздействовать на *S. aureus*, преимущественно путем супрессии системы Agr QS (компонента кворум-сенсинга Agr и RAP/TRAP), являющейся главным фактором вирулентности

патогена [60]. Этот механизм предоставляет потенциальное преимущество штаммам *S. aureus* с дефицитом Agr QS, что может способствовать их переходу к комменсальному образу жизни. В этом контексте необходимы дальнейшие исследования для оценки возможностей использования производных от *C. pseudodiphtheriticum* в качестве антибактериальных агентов против *S. aureus*.

Интересными представляются данные о влиянии на микробиоту носа пробиотиков, включающих комбинацию бактерий *Streptococcus salivarius* 24SMBc и *Streptococcus oralis* 89a. Так, в течение одной недели применения указанных пробиотиков было зафиксировано значительное уменьшение численности *S. aureus* и одновременно увеличение количества полезных микроорганизмов [61].

В этом контексте стоит отметить результаты клинических испытаний, в которых новорожденные, получавшие пребиотики и пробиотики, демонстрировали сниженную частоту респираторных инфекций по сравнению с контрольной группой [54]. Примечательно, что в этих исследованиях особенно подчеркивается снижение случаев заболеваний, вызванных риновирусами, что составило преобладающее большинство (80%) всех респираторных заболеваний [54]. Кроме того, в отдельном исследовании с участием 4556 младенцев, получавших пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum*, наблюдалось снижение частоты респираторных инфекций, что дополнительно подтверждает эффективность пробиотиков [61].

В свете усиления иммунной защиты интерес представляют исследования внутриносовой вакцинации с использованием *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*), осуществляемые на животных. Такие эксперименты показали, что интраназальное введение этой вакцины стимулирует увеличение количества дендритных клеток, В-клеток, продуцирующих иммуноглобулин А, и Т-клеток, а также повышает экспрессию мРНК-рецепторов, Toll-подобных рецепторов 2-го и 9-го типов (TLR-2 и TLR-9) [54]. Эти данные открывают перспективы для дальнейшего изучения применения *B. subtilis* в качестве потенциальной внутриносовой вакцины для укрепления иммунитета человека против респираторных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш обзор подчеркивает важную роль микробиоты носовой полости в поддержании

здоровья и развитии различных заболеваний. Изучение микробиома носовой полости выявило его сложное взаимодействие с организмом-хозяином, которое оказывает значительное влияние на патогенез ряда заболеваний, включая астму, аллергический ринит, респираторные вирусные заболевания, средний отит, гранулематоз с полиангиитом, кожные болезни, а также нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз.

Изменения в микробиоте носа могут не только способствовать развитию этих заболеваний, но и открывать новые подходы к их профилактике и лечению. В частности, пробиотическая коррекция микробиоты носовой полости обещает быть перспективным направлением в улучшении клинического течения многих из этих заболеваний.

Особенно заметное влияние микробиота носовой полости оказывает на нейродегенеративные заболевания, подчеркивая необходимость более глубокого понимания механизмов, через которые микробиота может влиять на центральную нервную систему. Понимание этих взаимосвязей может способствовать разработке новых стратегий лечения и профилактики, нацеленных на коррекцию или модуляцию микробиоты носовой полости.

В свете полученных данных необходимы дальнейшие многофакторные исследования, чтобы полностью раскрыть потенциал микробиоты носовой полости в регуляции здоровья и заболеваний. Это откроет новые перспективы для использования микробиома в качестве биомаркера для ранней диагностики и целевой терапии в широком спектре клинических условий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Николайчук К.М. — разработка концепции статьи, сбор, содержательно-аналитическая обработка научной литературы, написание и структурирование основного текста рукописи. Хавкин А.И., Крылова Е.В. — научное руководство, критический пересмотр текста на предмет важного интеллектуального содержания, финальное научно-методическое редактирование. Ставриани К.М., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А. — поиск, сбор и систематизация профильных литературных источников, участие в текстовом оформлении отдельных разделов обзора. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Nikolaychuk K.M. — conceptualization of the article, collection and analytical processing of scientific literature, drafting and structuring the main body of the manuscript. Khavkin A.I., Krylova E.V. — scientific supervision, critical revision of the text for important intellectual content, final scientific and methodological editing. Stavriyani K.M., Platonova P.Ya., Novikova M.F., Tumas A.S., Vergunova E.E., Lukichev D.A., Sergeev D.A. — search, collection, and systematization of relevant literature sources, participation in drafting specific sections of the review.

All authors read and approved the final version before publication.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Tai J., Han M.S., Kwak J., Kim T.H. Association Between Microbiota and Nasal Mucosal Diseases in terms of Immunity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4744. <https://doi.org/10.3390/ijms22094744>.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. EPOS2020: a major step forward. *Rhinology.* 2020;58(1):1. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.401>.
3. Bauer A.M., Turner J.H. Personalized Medicine in Chronic Rhinosinusitis: Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(2):281–293. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.007>.
4. Kim Y.S., Han D., Mo J.H., Kim Y.M., Kim D.W., Choi H.G. et al. Antibiotic-Dependent Relationships Between the Nasal Microbiome and Secreted Proteome in Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(4):589–608. <https://doi.org/10.4168/aair.2021.13.4.589>.
5. Rom D., Bassiouni A., Eykman E., Liu Z., Paramasivan S., Alvarado R. et al. The Association Between Disease Severity and Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1265–1273. <https://doi.org/10.1002/lary.27726>.
6. Lee K., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):910. <https://doi.org/10.3390/ijms22020910>.
7. Rawls M., Ellis A.K. The microbiome of the nose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.009>.
8. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe? *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720911605. <https://doi.org/10.1177/2152656720911605>.
9. Min J.Y., Tan B.K. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000128>.
10. Peace O., Rachakonda K., Kress M., Villalta F., Rachakonda G. Respiratory and Neurological Disease across Different Ethnic Groups Is Influenced by the Microbiome. *Microorganisms.* 2021;9(9):1965. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091965>.
11. Zhou Y., Jackson D., Bacharier L.B., Mauger D., Boushey H., Castro M. et al. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children. *Nat Commun.* 2019;10(1):5714. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13698-x>.
12. Teräsjärvi J.T., Toivonen L., Vuononvirta J., Mertsola J., Peltola V., He Q. TLR4 Polymorphism, Nasopharyngeal Bacterial Colonization, and the Development of Childhood Asthma: A Prospective Birth-Cohort Study in Finnish Children. *Genes (Basel).* 2020;11(7):768. <https://doi.org/10.3390/genes11070768>.
13. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Waris M., He Q., Hoffman K.L. et al. Longitudinal Changes in Early Nasal Microbiota and the Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20200421. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0421>.
14. Espuela-Ortiz A., Lorenzo-Diaz F., Baez-Ortega A., Eng C., Hernandez-Pacheco N., Oh S.S. et al. Bacterial salivary microbiome associates with asthma among africanamerican children and young adults. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1948–1956. <https://doi.org/10.1002/ppul.24504>.
15. Lee J.J., Kim S.H., Lee M.J., Kim B.K., Song W.J., Park H.W. et al. Different upper airway microbiome and their functional genes associated with asthma in young adults and elderly individuals. *Allergy.* 2019;74(4):709–719. <https://doi.org/10.1111/all.13608>.
16. Wu B.G., Sulaiman I., Wang J., Shen N., Clemente J.C., Li Y. et al. Severe Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Alterations in the Nasal Microbiome and an Increase in Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):99–109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0119OC>.
17. Meng Y., Wang C., Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy.* 2019;74(12):2320–2328. <https://doi.org/10.1111/all.14067>.
18. van de Veen W., Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1452–1462. <https://doi.org/10.1172/JCI124607>.
19. Lee K.H., Gordon A., Shedden K., Kuan G., Ng S., Balmaseda A. et al. The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS One.* 2019;14(1):e0207898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207898>.

20. Toivonen L., Hasegawa K., Waris M., Ajami N.J., Petrosino J.F., Camargo C.A.Jr. et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax*. 2019;74(6):592–599. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212629>.
21. Tsang T.K., Lee K.H., Foxman B., Balmaseda A., Gresh L., Sanchez N. et al. Association Between the Respiratory Microbiome and Susceptibility to Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1195–1203. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz968>.
22. Toivonen L., Camargo C.A. Jr., Gern J.E., Bochkov Y.A., Mansbach J.M., Piedra P.A. et al. Association between rhinovirus species and nasopharyngeal microbiota in infants with severe bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1925–1928.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018>.
23. Mansbach J.M., Hasegawa K., Piedra P.A., Avadhanula V., Petrosino J.F., Sullivan A.F. et al. Haemophilus-Dominant Nasopharyngeal Microbiota Is Associated With Delayed Clearance of Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2019;219(11):1804–1808. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy741>.
24. Rueca M., Fontana A., Bartolini B., Piselli P., Mazzearelli A., Copetti M. et al. Investigation of Nasal/Oropharyngeal Microbial Community of COVID-19 Patients by 16S rDNA Sequencing. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2174. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042174>.
25. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shilts M.H., Strickland B.A., Freeman M.H., Wessinger B.C. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1226–1233.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.001>.
26. Ko J.Y., Danielson M.L., Town M., Derado G., Greenlund K.J., Kirley P.D., et al. COVID-NET Surveillance Team. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e695–e703. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>.
27. Sze S., Pan D., Nevill C.R., Gray L.J., Martin C.A., Nazareth J. et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020;29:100630. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100630>.
28. Xu R., Liu P., Zhang T., Wu Q., Zeng M., Ma Y. et al. Progressive deterioration of the upper respiratory tract and the gut microbiomes in children during the early infection stages of COVID-19. *J Genet Genomics*. 2021;48(9):803–814. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.05.004>.
29. Xu R., Lu R., Zhang T., Wu Q., Cai W., Han X. et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol*. 2021;4(1):240. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01796-w>.
30. Walker R.E., Walker C.G., Camargo C.A. Jr., Bartley J., Flint D., Thompson J.M.D. et al. Nasal microbial composition and chronic otitis media with effusion: A case-control study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212473>.
31. Lindberg H., Colliander C., Nise L., Dahlqvist J., Knight A. Are Farming and Animal Exposure Risk Factors for the Development of Granulomatosis With Polyangiitis? Environmental Risk Factors Revisited: A Case-control Study. *J Rheumatol*. 2021;48(6):894–897. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200210>.
32. Totté J.E.E., Pardo L.M., Fieten K.B., Vos M.C., van den Broek T.J., Schuren F.H.J. et al. Nasal and skin microbiomes are associated with disease severity in paediatric atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):796–804. <https://doi.org/10.1111/bjd.17755>.
33. van Mierlo M.M.F., Pasmans S.G.M.A., Totté J.E.E., de Wit J., Herpers B.L., Vos M.C. et al. Temporal Variation in Staphylococcus aureus Protein A Genotypes from Nose and Skin in Atopic Dermatitis Patients. *Dermatology*. 2021;237(4):506–512. <https://doi.org/10.1159/000515235>.
34. Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(5):449–455. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.11.015>.
35. Chen L., Li J., Zhu W., Kuang Y., Liu T., Zhang W. et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:589726. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589726>.
36. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
37. Harrass S., Yi C., Chen H. Chronic Rhinosinusitis and Alzheimer's Disease-A Possible Role for the Nasal Microbiome in Causing Neurodegeneration in the Elderly. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11207. <https://doi.org/10.3390/ijms222011207>.
38. Lotz S.K., Blackhurst B.M., Reagin K.L., Funk K.E. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:691136. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.691136>.
39. Subramaniapillai S., Almey A., Natasha Rajah M., Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol*. 2021;60:100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>.
40. Gilsanz P., Lee C., Corrada M.M., Kawas C.H., Quesenberry C.P. Jr., Whitmer R.A. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*. 2019;92(17):e2005–e2014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007326>.

41. Jung H.J., Lee J.Y., Choi Y.S., Choi H.G., Wee J.H. Chronic rhinosinusitis and progression of cognitive impairment in dementia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021;138(3):147–151. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.05.017>.
42. Jafari A., de Lima Xavier L., Bernstein J.D., Simonyan K., Bleier B.S. Association of Sinonasal Inflammation With Functional Brain Connectivity. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(6):534–543. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0204>.
43. Wee J.H., Yoo D.M., Byun S.H., Hong S.J., Park M.W., Choi H.G. Association between neurodegenerative dementia and chronic rhinosinusitis: A nested case-control study using a national health screening cohort. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(36):e22141. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022141>.
44. Kaur D., Sharma V., Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* 2019;27(4):663–677. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00580-x>.
45. Imamura F., Ito A., LaFever B.J. Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Front Neural Circuits.* 2020;14:561822. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822>.
46. Yoo S.J., Son G., Bae J., Kim S.Y., Yoo Y.K., Park D. et al. Longitudinal profiling of oligomeric A β in human nasal discharge reflecting cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):11234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68148-2>.
47. Rowan N.R., Schlosser R.J., Storck K.A., Ganjaei K.G., Soler Z.M. The impact of medical therapy on cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(7):738–745. <https://doi.org/10.1002/alr.22323>.
48. Kuang L., Hashimoto K., Huang E.J., Gentry M.S., Zhu H. Frontotemporal dementia non-sense mutation of progranulin rescued by aminoglycosides. *Hum Mol Genet.* 2020;29(4):624–634. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz280>.
49. Gioacchini F.M., Ferlito S., Ralli M., Scarpa A., La Mantia I., Re M. et al. Nasal Microbiota and Neuroinflammation: Relationship between Nasal Flora and Multiple Sclerosis Onset/Progression. *Life* (Basel). 2022;12(12):2043. <https://doi.org/10.3390/life12122043>.
50. Zhao Y., Chen J., Hao Y., Wang B., Wang Y., Liu Q. et al. Predicting the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps using nasal microbiota. *Allergy.* 2022;77(2):540–549. <https://doi.org/10.1111/all.15168>.
51. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life* (Basel). 2020;10(12):345. <https://doi.org/10.3390/life10120345>.
52. Loosen S.H., Doege C., Meuth S.G., Luedde T., Kostev K., Roderburg C. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Front Immunol.* 2022;13:937583. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937583>.
53. Di Stadio A., Romani L., Bernitsas E. Could Sars-Cov2 affect MS progression? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102540. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102540>.
54. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bha-rathi M., Chaiyasut C. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging-A Review. *Microorganisms.* 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
55. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bha-rathi M., Kunaviktikul W., Klunklin A. et al. Essential Oils, Phytoncides, Aromachology, and Aromatherapy — A Review. *Appl Sci.* 2022;12(9):4495. <https://doi.org/10.3390/app12094495>.
56. Bell J.S., Spencer J.I., Yates R.L., Yee S.A., Jacobs B.M., DeLuca G.C. Invited Review: From nose to gut — the role of the microbiome in neurological disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019;45(3):195–215. <https://doi.org/10.1111/nan.12520>.
57. Elgamal Z., Singh P., Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina* (Kaunas). 2021;57(8):823. <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
58. Siu J., Shrestha K., Inthavong K., Shang Y., Douglas R. Particle deposition in the paranasal sinuses following endoscopic sinus surgery. *Comput Biol Med.* 2020;116:103573. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103573>.
59. Spacova I., Petrova M.I., Fremau A., Pollaris L., Vanoirbeek J., Ceuppens J.L. et al. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2019;74(1):100–110. <https://doi.org/10.1111/all.13502>.
60. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D., Riggins D.P., Stibitz S., Otto M. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. *mBio.* 2019;10(1):e02491–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02491-18>.
61. De Grandi R., Drago L., Bidossi A., Bottagisio M., Gelardi M., De Vecchi E. Putative Microbial Population Shifts Attributable to Nasal Administration of *Streptococcus salivarius* 24SMBc and *Streptococcus oralis* 89a. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(4):1219–1226. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9488-6>.

REFERENCES

1. Tai J., Han M.S., Kwak J., Kim T.H. Association Between Microbiota and Nasal Mucosal Diseases in terms

- of Immunity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4744. <https://doi.org/10.3390/ijms22094744>.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. EPOS2020: a major step forward. *Rhinology.* 2020;58(1):1. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.401>.
 3. Bauer A.M., Turner J.H. Personalized Medicine in Chronic Rhinosinusitis: Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(2):281–293. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.007>.
 4. Kim Y.S., Han D., Mo J.H., Kim Y.M., Kim D.W., Choi H.G. et al. Antibiotic-Dependent Relationships Between the Nasal Microbiome and Secreted Proteome in Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(4):589–608. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.4.589>.
 5. Rom D., Bassiouni A., Eykman E., Liu Z., Paramasivan S., Alvarado R. et al. The Association Between Disease Severity and Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1265–1273. <https://doi.org/10.1002/lary.27726>.
 6. Lee K., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):910. <https://doi.org/10.3390/ijms22020910>.
 7. Rawls M., Ellis A.K. The microbiome of the nose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.009>.
 8. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe? *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720911605. <https://doi.org/10.1177/2152656720911605>.
 9. Min J.Y., Tan B.K. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000128>.
 10. Peace O., Rachakonda K., Kress M., Villalta F., Rachakonda G. Respiratory and Neurological Disease across Different Ethnic Groups Is Influenced by the Microbiome. *Microorganisms.* 2021;9(9):1965. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091965>.
 11. Zhou Y., Jackson D., Bacharier L.B., Mauger D., Boushey H., Castro M. et al. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children. *Nat Commun.* 2019;10(1):5714. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13698-x>.
 12. Teräsjärvi J.T., Toivonen L., Vuononvirta J., Mertsola J., Peltola V., He Q. TLR4 Polymorphism, Nasopharyngeal Bacterial Colonization, and the Development of Childhood Asthma: A Prospective Birth-Cohort Study in Finnish Children. *Genes (Basel).* 2020;11(7):768. <https://doi.org/10.3390/genes11070768>.
 13. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Waris M., He Q., Hoffman K.L. et al. Longitudinal Changes in Early Nasal Microbiota and the Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20200421. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0421>.
 14. Espuela-Ortiz A., Lorenzo-Diaz F., Baez-Ortega A., Eng C., Hernandez-Pacheco N., Oh S.S. et al. Bacterial salivary microbiome associates with asthma among africanamerican children and young adults. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1948–1956. <https://doi.org/10.1002/ppul.24504>.
 15. Lee J.J., Kim S.H., Lee M.J., Kim B.K., Song W.J., Park H.W. et al. Different upper airway microbiome and their functional genes associated with asthma in young adults and elderly individuals. *Allergy.* 2019;74(4):709–719. <https://doi.org/10.1111/all.13608>.
 16. Wu B.G., Sulaiman I., Wang J., Shen N., Clemente J.C., Li Y. et al. Severe Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Alterations in the Nasal Microbiome and an Increase in Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):99–109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0119OC>.
 17. Meng Y., Wang C., Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy.* 2019;74(12):2320–2328. <https://doi.org/10.1111/all.14067>.
 18. van de Veen W., Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1452–1462. <https://doi.org/10.1172/JCI124607>.
 19. Lee K.H., Gordon A., Shedden K., Kuan G., Ng S., Balmaseda A. et al. The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS One.* 2019;14(1):e0207898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207898>.
 20. Toivonen L., Hasegawa K., Waris M., Ajami N.J., Petrosino J.F., Camargo C.A.Jr. et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax.* 2019;74(6):592–599. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212629>.
 21. Tsang T.K., Lee K.H., Foxman B., Balmaseda A., Gresh L., Sanchez N. et al. Association Between the Respiratory Microbiome and Susceptibility to Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71(5):1195–1203. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz968>.
 22. Toivonen L., Camargo C.A. Jr., Gern J.E., Bochkov Y.A., Mansbach J.M., Piedra P.A. et al. Association between rhinovirus species and nasopharyngeal microbiota in infants with severe bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1925–1928.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018>.
 23. Mansbach J.M., Hasegawa K., Piedra P.A., Avadhanula V., Petrosino J.F., Sullivan A.F. et al. Haemophilus-Dominant Nasopharyngeal Microbiota Is Associated With Delayed Clearance of Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2019;219(11):1804–1808. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy741>.
 24. Rueca M., Fontana A., Bartolini B., Piselli P., Mazzarelli A., Copetti M. et al. Investigation of Nasal/Oropharyngeal Microbial Community of COVID-19

- Patients by 16S rDNA Sequencing. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2174. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042174>.
25. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shilts M.H., Strickland B.A., Freeman M.H., Wessinger B.C. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1226–1233.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.001>.
 26. Ko J.Y., Danielson M.L., Town M., Derado G., Greenlund K.J., Kirley P.D., et al. COVID-NET Surveillance Team. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e695–e703. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>.
 27. Sze S., Pan D., Nevill C.R., Gray L.J., Martin C.A., Nazareth J. et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020;29:100630. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100630>.
 28. Xu R., Liu P., Zhang T., Wu Q., Zeng M., Ma Y. et al. Progressive deterioration of the upper respiratory tract and the gut microbiomes in children during the early infection stages of COVID-19. *J Genet Genomics*. 2021;48(9):803–814. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.05.004>.
 29. Xu R., Lu R., Zhang T., Wu Q., Cai W., Han X. et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol*. 2021;4(1):240. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01796-w>.
 30. Walker R.E., Walker C.G., Camargo C.A. Jr., Bartley J., Flint D., Thompson J.M.D. et al. Nasal microbial composition and chronic otitis media with effusion: A case-control study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212473>.
 31. Lindberg H., Colliander C., Nise L., Dahlqvist J., Knight A. Are Farming and Animal Exposure Risk Factors for the Development of Granulomatosis With Polyangiitis? Environmental Risk Factors Revisited: A Case-control Study. *J Rheumatol*. 2021;48(6):894–897. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200210>.
 32. Totté J.E.E., Pardo L.M., Fieten K.B., Vos M.C., van den Broek T.J., Schuren F.H.J. et al. Nasal and skin microbiomes are associated with disease severity in paediatric atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):796–804. <https://doi.org/10.1111/bjd.17755>.
 33. van Mierlo M.M.F., Pasmans S.G.M.A., Totté J.E.E., de Wit J., Herpers B.L., Vos M.C. et al. Temporal Variation in Staphylococcus aureus Protein A Genotypes from Nose and Skin in Atopic Dermatitis Patients. *Dermatology*. 2021;237(4):506–512. <https://doi.org/10.1159/000515235>.
 34. Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(5):449–455. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.11.015>.
 35. Chen L., Li J., Zhu W., Kuang Y., Liu T., Zhang W. et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:589726. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589726>.
 36. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
 37. Harrass S., Yi C., Chen H. Chronic Rhinosinusitis and Alzheimer's Disease-A Possible Role for the Nasal Microbiome in Causing Neurodegeneration in the Elderly. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11207. <https://doi.org/10.3390/ijms222011207>.
 38. Lotz S.K., Blackhurst B.M., Reagin K.L., Funk K.E. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:691136. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.691136>.
 39. Subramaniapillai S., Almey A., Natasha Rajah M., Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol*. 2021;60:100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>.
 40. Gilsanz P., Lee C., Corrada M.M., Kawas C.H., Quesenberry C.P. Jr., Whitmer R.A. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*. 2019;92(17):e2005–e2014. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007326>.
 41. Jung H.J., Lee J.Y., Choi Y.S., Choi H.G., Wee J.H. Chronic rhinosinusitis and progression of cognitive impairment in dementia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2021;138(3):147–151. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.05.017>.
 42. Jafari A., de Lima Xavier L., Bernstein J.D., Simonyan K., Bleier B.S. Association of Sinonasal Inflammation With Functional Brain Connectivity. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(6):534–543. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0204>.
 43. Wee J.H., Yoo D.M., Byun S.H., Hong S.J., Park M.W., Choi H.G. Association between neurodegenerative dementia and chronic rhinosinusitis: A nested case-control study using a national health screening cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e22141. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022141>.
 44. Kaur D., Sharma V., Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2019;27(4):663–677. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00580-x>.
 45. Imamura F., Ito A., LaFeve B.J. Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Front Neural Circuits*. 2020;14:561822. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822>.
 46. Yoo S.J., Son G., Bae J., Kim S.Y., Yoo Y.K., Park D. et al. Longitudinal profiling of oligomeric A β in human

- nasal discharge reflecting cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):11234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68148-2>.
47. Rowan N.R., Schlosser R.J., Storck K.A., Ganj-aei K.G., Soler Z.M. The impact of medical therapy on cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(7):738–745. <https://doi.org/10.1002/alr.22323>.
 48. Kuang L., Hashimoto K., Huang E.J., Gentry M.S., Zhu H. Frontotemporal dementia non-sense mutation of progranulin rescued by aminoglycosides. *Hum Mol Genet.* 2020;29(4):624–634. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz280>.
 49. Gioacchini F.M., Ferlito S., Ralli M., Scarpa A., La Mantia I., Re M. et al. Nasal Microbiota and Neuroinflammation: Relationship between Nasal Flora and Multiple Sclerosis Onset/Progression. *Life (Basel).* 2022;12(12):2043. <https://doi.org/10.3390/life12122043>.
 50. Zhao Y., Chen J., Hao Y., Wang B., Wang Y., Liu Q. et al. Predicting the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps using nasal microbiota. *Allergy.* 2022;77(2):540–549. <https://doi.org/10.1111/all.15168>.
 51. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life (Basel).* 2020;10(12):345. <https://doi.org/10.3390/life10120345>.
 52. Loosen S.H., Doege C., Meuth S.G., Luedde T., Kostev K., Roderburg C. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Front Immunol.* 2022;13:937583. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937583>.
 53. Di Stadio A., Romani L., Bernitsas E. Could Sars-Cov2 affect MS progression? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102540. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102540>.
 54. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bharathi M., Chaiyasut C. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging-A Review. *Microorganisms.* 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
 55. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bharathi M., Kunaviktikul W., Klunklin A. et al. Essential Oils, Phytoncides, Aromachology, and Aromatherapy — A Review. *Appl Sci.* 2022;12(9):4495. <https://doi.org/10.3390/app12094495>.
 56. Bell J.S., Spencer J.I., Yates R.L., Yee S.A., Jacobs B.M., DeLuca G.C. Invited Review: From nose to gut — the role of the microbiome in neurological disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019;45(3):195–215. <https://doi.org/10.1111/nan.12520>.
 57. Elgamal Z., Singh P., Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):823. <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
 58. Siu J., Shrestha K., Inthavong K., Shang Y., Douglas R. Particle deposition in the paranasal sinuses following endoscopic sinus surgery. *Comput Biol Med.* 2020;116:103573. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103573>.
 59. Spacova I., Petrova M.I., Fremau A., Pollaris L., Vanoirbeek J., Ceuppens J.L. et al. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2019;74(1):100–110. <https://doi.org/10.1111/all.13502>.
 60. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D., Riggins D.P., Stibitz S., Otto M. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. *mBio.* 2019;10(1):e02491–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02491-18>.
 61. De Grandi R., Drago L., Bidossi A., Bottagisio M., Gelardi M., De Vecchi E. Putative Microbial Population Shifts Attributable to Nasal Administration of *Streptococcus salivarius* 24SMBc and *Streptococcus oralis* 89a. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(4):1219–1226. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9488-6>.

ОБ АВТОРАХ

Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: khavkin@nikid.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; SPIN: 6070-9473

✉ **Кирилл Михайлович Николайчук** — лаборант лаборатории ингибиторов вирусных протеаз Новосибирского института органической химии Сибирского отделения РАН; ординатор-невролог

AUTHORS' INFO

Anatoly I. Khavkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow state center of gastroenterology and hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute, Belgorod National Research University.

E-mail: khavkin@nikid.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; SPIN: 6070-9473

✉ **Kirill M. Nikolaychuk** — Associate of the Laboratory of Viral Protease Inhibitors, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Resident Neurologist of the First Year Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical

ОБ АВТОРАХ

первого года обучения центра постдипломного медицинского образования Института медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>; SPIN: 9085-8093

Ксения Михайловна Ставриани — врач-терапевт. E-mail: k.stavriyani@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1533-2098>

Полина Яновна Платонова — студент факультета медицины и психологии. E-mail: p.platonova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1880-9585>

Мария Федоровна Новикова — студент факультета медицины и психологии. E-mail: m.novikova2@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7479-8277>

Артем Сергеевич Тумас — студент факультета медицины и психологии. E-mail: a.tumas@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1138-6049>

Екатерина Евгеньевна Вергунова — студент факультета медицины и психологии. E-mail: e.vergunova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0793-4236>

Дмитрий Алексеевич Лукичев — студент факультета медицины и психологии. E-mail: d.lukichev@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5888-0651>

Данил Алексеевич Сергеев — студент факультета медицины и психологии. E-mail: d.sergeev1@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0007-9699-233X>

Евгения Владимировна Крылова — к.м.н., врач-гастроэнтеролог, педиатр, научный сотрудник Института химической биологии и фундаментальной медицины; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Новосибирского государственного университета. <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>

AUTHORS' INFO

Technologies, Novosibirsk State University.

E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>; SPIN: 9085-8093

Ksenia M. Stavriyani, Physician.

E-mail: k.stavriyani@g.nsu.ru;

<https://orcid.org/0009-0008-1533-2098>

Polina Ya. Platonova — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: p.platonova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1880-9585>

Maria F. Novikova — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: m.novikova2@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7479-8277>

Artem S. Tumas — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: a.tumas@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1138-6049>

Ekaterina E. Vergunova — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: e.vergunova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0793-4236>

Dmitry A. Lukichev — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: d.lukichev@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5888-0651>

Danil A. Sergeev — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: d.sergeev1@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0007-9699-233X>

Evgenia V. Krylova — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist, pediatrician, researcher of the institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS; Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Novosibirsk State University. <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>

УДК 616.89-008.484+614.253+616-07+336/.338
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.50.15.007>

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЛАБИРИНТЫ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПРАКТИКЕ РОССИЙСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Виктория Анатольевна Лаврова¹, Тимур Романович Спиридонов¹,
Юлия Михайловна Гомон¹, Николай Григорьевич Незнанов^{1, 2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Лаврова В.А., Спиридонов Т.Р., Гомон Ю.М., Незнанов Н.Г. Диагностические лабиринты соматоформных расстройств в практике российского здравоохранения. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):101–110. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.50.15.007>.

Поступила: 15.01.2026

Одобрена: 06.03.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Высокая распространенность соматоформных расстройств в общей медицинской сети сопряжена с длительной задержкой диагностики («диагностическая одиссея»), формирующей значительное клинико-экономическое бремя. **Цель исследования:** характеристика диагностико-лечебного маршрута и клинико-психологического профиля пациентов с верифицированными соматоформными расстройствами в условиях российской системы здравоохранения. **Материалы и методы.** Проведено проспективное обсервационное когортное исследование с ретроспективным анализом данных догоспитального этапа. В финальную когорту вошли 39 пациентов с диагнозами из рубрики F45 Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Применялись: реконструкция маршрута на основе медицинской документации, психометрическое тестирование (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale)) и структурированное клиническое интервью для оценки алекситимии, катастрофизации и локуса контроля. **Результаты.** Медиана длительности диагностического пути составила 4 года (2–7 лет). Пациенты посещали в среднем 5 (3–8) врачей-интернистов и проходили 9 (6–12) инструментально-лабораторных исследований; дублирование тестов отмечено у 61,5%. На догоспитальном этапе преобладали синдромальные диагнозы: «вегетососудистая дистония» (71,8%), «синдром раздраженного кишечника» (30,8%), «остеохондроз» (25,6%). В структуре психологического профиля доминировали алекситимия (74,4%) и тревога (HADS-A, Me=8 (6–11)). Выявлена сильная связь внешнего локуса контроля с увеличением длительности диагностики. **Обсуждение.** Результаты демонстрируют системные проблемы: отсутствие алгоритмов маршрутизации, дефицит знаний у интернистов о соматоформных расстройствах и коммуникативные барьеры. Синдромальные диагнозы (вегетососудистая дистония, синдром раздраженного кишечника) часто выступают масками непсихиатрических расстройств, задерживая патогенетическое лечение. **Выводы.** Ключевыми индикаторами для направления к психиатру являются полиморфные хронические жалобы, их катастрофизация, низкий эффект симптоматической терапии и длительный анамнез «хождений по врачам». Для оптимизации помощи необходимы скрининг тревоги в первичном звене и разработка четких междисциплинарных регламентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соматоформные расстройства, первичная медико-санитарная помощь, взаимоотношения врач–пациент, диагностические ошибки, согласие пациента на медицинскую помощь, затраты на здравоохранение

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

✉ Виктория Анатольевна Лаврова. E-mail: valavrova@bk.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.50.15.007>

DIAGNOSTIC LABYRINTHS OF SOMATOFORM DISORDERS IN RUSSIAN HEALTHCARE PRACTICE

Viktoria A. Lavrova¹, Timur R. Spiridonov¹, Yulia M. Gomon¹, Nikolay G. Neznanov^{1, 2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhterev str., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

For citation: Lavrova V.A., Spiridonov T.R., Gomon Yu.M., Neznanov N.G. Diagnostic labyrinths of somatoform disorders in Russian healthcare practice. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):101–110. (In Russ.).
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.50.15.007>.

Received: 15.01.2026

Revised: 06.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. The high prevalence of somatoform disorders in general medical care is associated with a significant delay in diagnosis (“diagnostic odyssey”), creating a substantial clinical and economic burden. The study aimed to characterize the diagnostic-therapeutic pathway and clinical-psychological profile of patients with verified somatoform disorders within the Russian healthcare system. **Materials and methods.** A prospective observational cohort study with a retrospective analysis of pre-hospital data was conducted. The final cohort included 39 patients with International Classification of Diseases, 10th revision, F45 diagnoses. Methods included: reconstruction of the patient pathway based on medical records, psychometric testing (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), and a structured clinical interview to assess alexithymia, catastrophizing, and locus of control. **Results.** The median duration of the diagnostic pathway was 4 years (2–7 years). Patients consulted an average 5 (3–8) internists and underwent 9 (6–12) instrumental and laboratory tests; test duplication was noted in 61.5% of cases. Pre-hospital diagnoses were predominantly syndromic: “vegetative dystonia” (71.8%), “irritable bowel syndrome” (30.8%), “osteocondrosis” (25.6%). The psychological profile was dominated by alexithymia (74.4%) and anxiety (HADS-A, Me=8 (6–11)). A strong association was found between an external locus of control and increased diagnostic delay. **Discussion.** The results demonstrate systemic issues: lack of referral algorithms, internists’ knowledge gap regarding somatoform disorders, and communication barriers. Syndromic diagnoses (“vegetative dystonia”, “irritable bowel syndrome”) often mask psychiatric disorders, delaying pathogenetic treatment. **Conclusions.** Key indicators for referral to a psychiatrist include polymorphic chronic complaints, their catastrophic interpretation, low efficacy of symptomatic therapy, and a long history of “doctor shopping”. Optimizing care requires screening for anxiety in primary care and developing clear interdisciplinary guidelines.

KEYWORDS: somatoform disorders, primary health care, physician–patient relations, diagnostic errors, patient acceptance of health care, health care costs

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

✉ Viktoria A. Lavrova. E-mail: valavrova@bk.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность соматоформных расстройств (СФР) в первичном звене здравоохранения (7,7–17% пациентов) формирует значимую глобальную проблему [1, 2]. Ключевым нерешенным вопросом остается длительная задержка в диагностике — «диагностическая одиссея», которая приводит к избыточным обследованиям, эмоциональному дистрессу и нарушению терапевтического альянса [3, 4]. Это создает существенное клинико-экономическое бремя.

Причины носят системный характер: недостаточная осведомленность врачей о современных критериях СФР [3, 5], коммуникативные барьеры, стигма [6] и отсутствие четких алгоритмов направления. Современная диагностика (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11)) смещает фокус с «необъяснимости» симптомов на дезадаптивные когнитивные, эмоциональные и поведенческие реакции на них [7].

В условиях российской системы здравоохранения детальный анализ клинико-психологического профиля пациента и объективная реконструкция его диагностического маршрута являются необходимым этапом для разработки научно обоснованных алгоритмов и оптимизации помощи.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать диагностико-лечебный маршрут пациента с верифицированными СФР (F45 по МКБ-10) на этапе их наблюдения в общемедицинской сети, а также проанализировать терапевтические подходы на этапах наблюдения у интернистов и после обращения к психиатру.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование представляет собой проспективное обсервационное когортное исследование с ретроспективным анализом данных догоспитального этапа, выполненное на базе кафедры психиатрии и наркологии «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и специализированного психотерапевтического центра ООО «ВЛ-КЛИНИКА» в период с 15.03.2025 г. по 15.09.2025 г. Исходная популяция для скрининга была сформирована из пациентов, обратившихся к врачу-психиатру

с ведущими полиморфными соматическими жалобами (n=350). Для анализа была отобрана финальная группа пациентов (n=53), соответствовавшая критериям включения, из которых полные клинические данные для анализа маршрута и динамики были доступны для 39 человек, составивших анализируемую когорту.

Критерии включения.

1. Верифицированный диагноз из рубрики «Соматоформные расстройства» (F45) по МКБ-10, установленный врачом-психиатром с опытом работы в психосоматической медицине. В исследование включались пациенты с конкретными диагнозами: соматизированное расстройство (F45.0), ипохондрическое расстройство (F45.2), соматоформная вегетативная дисфункция (F45.3), хроническое соматоформное болевое расстройство (F45.4).

2. Возраст от 18 до 65 лет.

3. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения.

1. Наличие эндогенных психических расстройств (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, тяжелые депрессивные эпизоды с психотическими симптомами), расстройств личности.
2. Органические заболевания центральной нервной системы с когнитивным дефицитом.
3. Текущее употребление психоактивных веществ (кроме табака).
4. Наличие соматического или неврологического заболевания, которое могло бы полностью или в значительной мере объяснить симптоматику.
5. Низкая приверженность наблюдению (отказ от рекомендаций, прекращение визитов).

Основным методом верификации диагноза и оценки состояния служило клиническое интервью, проводимое врачом-психиатром в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Для углубленного анализа клинико-организационных аспектов и экономического бремени были применены следующие методы.

1. Ретроспективный анализ медицинской документации. На основе амбулаторных карт, выписок и заключений специалистов проводилась детальная реконструкция «диагностического маршрута» каждого пациента за период, предшествующий обращению к психиатру. Фиксировались:
 - а) количество и профиль консультаций врачей-интернистов;
 - б) полный перечень проведенных инструментальных и лабораторных исследований с указанием источника финан-

- сирования (Обязательное медицинское страхование, ОМС / платно);
- в) установленные синдромальные и нозологические диагнозы;
- г) назначенная лекарственная терапия.
2. Психометрическое тестирование:
- а) госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) использовалась для объективной оценки уровня тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D);
- б) числовая рейтинговая шкала (NRS-10): применялась для субъективной оценки пациентом интенсивности ключевых соматических и аффективных симптомов.
3. Качественная оценка психологических особенностей в рамках структурированного клинического интервью. В ходе беседы целенаправленно оценивались и фиксировались следующие феномены:
- а) алекситимия: трудности в идентификации и вербализации эмоций;
- б) катастрофизация: интерпретация телесных ощущений как признака тяжелого заболевания;
- в) локус контроля здоровья: ориентация на внешний (зависимость от врачей, обследований) или внутренний контроль;
- г) связь симптомов с аффектом и стрессом, а также оценка ипохондрических представлений.

Для обеспечения единообразия оценки интервью проводили по заранее составленному сценарию, включавшему ключевые вопросы для выявления каждого конструкта. Следует отметить, что данная оценка носит клинический, а не инструментальный характер, что является ограничением исследования.

Для статистической обработки использовался пакет STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Ввиду объема выборки и отклонения распределения от нормального количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (IQR)). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %). Для сравнения независимых групп применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни (количественные показатели) и точный критерий Фишера или χ^2 с поправкой Йейтса (качественные показатели). Уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходную популяцию для скрининга составили 350 пациентов, обратившихся к врачу-психиатру с ведущими полиморфными соматическими жалобами. После применения критериев включения и исключения из скрининга 184 пациента (52,6%) были исключены в связи с выявлением альтернативных состояний:

Таблица 1

Сравнение базовых характеристик финальной когорты и подгруппы углубленного анализа

Table 1

Comparison of baseline characteristics of the final cohort and the in-depth analysis subgroup

Параметр / Parameter	Вся когорта / The entire cohort (n=53)	Подгруппа анализа / Analysis subgroup (n=39)	p-value
Возраст, лет, Me (IQR) / Age, years, Me (IQR)	42 (35–51)	41 (34–50)	0,78*
Женский пол, n (%) / Female, n (%)	46 (86,8%)	34 (87,2%)	0,96**
Длительность симптомов, лет, Me (IQR) / Duration of symptoms, years, Me (IQR)	4 (2–7)	4 (2–8)	0,92*
Балл по HADS-тревога, Me (IQR) / HADS-Anxiety score, Me (IQR)	8 (6–12)	8 (6–11)	0,85*
Панические атаки в анамнезе, n (%) / History of panic attacks, n (%)	13 (24,5%)	13 (33,3%)	0,35**

* U-критерий Манна–Уитни; ** точный критерий Фишера.

* Mann–Whitney U-test; ** Fisher's exact test.

Примечание: Me (IQR) — медиана и интерквартильный размах, HADS-тревога — показатель тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Note: Me (IQR) — median and interquartile range; HADS anxiety — a measure of anxiety based on the Hospital Anxiety and Depression Scale.

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

эндогенные психические расстройства (n=56; 30,4% исключенных), соматические заболевания, объясняющие симптоматику (n=41; 22,2%), органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (n=24; 13,0%), цереброваскулярные заболевания (n=21; 11,4%), расстройства личности (n=17; 9,2%), реакции на тяжелый стресс (n=14; 7,6%), расстройства пищевого поведения (n=7; 3,8%), соматогенная астения (n=4; 2,2%). Дополнительно 113 пациентов (32,3%) были исключены из проспективного анализа по следующим причинам: отказ от углубленного обследования и продолжение соматического поиска (n=40; 11,4%), низкая приверженность терапии (n=32; 9,1%), трудности установления терапевтического альянса (n=41; 11,7%). После применения критериев включения и исключения финальную исследовательскую когорту составили 53 пациента (15,1% исходного количества). Для углубленного анализа диагностического маршрута были отобраны 39 пациентов, по которым имелись полные данные медицинской документации и которые завершили как минимум два контрольных визита. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий по ключевым демографическим и клиническим параметрам между всей финальной когортой (n=53) и подгруппой углубленного анализа (n=39) (табл. 1), что подтверждает репрезентативность анализируемой подгруппы.

Все пациенты (100%) начинали свой путь с многократных посещений врача-терапевта / врача общей практики (Ме числа визитов 5 (3–8)), который выступал основным звеном

маршрутизации пациентов. Большая часть пациентов была направлена к неврологу (n=35, 89,7%). При преобладании гастроэнтерологических симптомов пациенты направлялись к гастроэнтерологу (n=18, 46,2%), а при кардиалгиях, тахикардии и ощущении нехватки воздуха — к кардиологу (n=15, 38,5%). 30,8% (n=12) пациентов консультировались у 5 и более врачей различных профилей.

Каждый пациент за период диагностического пути («диагностической одиссеи») проходил обширный комплекс исследований. Медиана количества инструментальных и лабораторных тестов для одного пациента составила 9 (6–12). Анализ документов показал, что дублирование исследований при первоначально отрицательных результатах отмечалось у 24 пациентов (61,5% когорты), что отражает характерный для данной группы продолжающийся диагностический поиск и низкую толерантность клиницистов к неопределенности (табл. 2).

До момента обращения к психиатру пациентам преимущественно выставлялись синдромальные и функциональные диагнозы. К ним относились «Вегетососудистая дистония» (ВСД) или «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» — наиболее частый диагноз (71,8%, n=28), «Синдром раздраженного кишечника» (СРК) (30,8%, n=12), «Остеохондроз» / «Дорсопатия» (25,6%, n=10), «Цефалгия напряжения» / «Мигрень» (28,2%, n=11), а также сопутствующие диагнозы, такие как «Железодефицитная анемия» (ЖДА) (20,5%, n=8).

Таблица 2

Частота и каналы финансирования диагностических исследований у пациентов с соматоформными расстройствами (n=39)

Table 2

Frequency and funding channels of diagnostic tests in patients with somatoform disorders (n=39)

Исследование / Study	Пациенты, которым проводилось исследование, n (%) когорты / Patients who underwent the study, n (%) of the cohort	Общее количество проведенных исследований/процедур* / Total number of examinations/procedures performed*	Канал финансирования (от общего количества процедур) / Funding channel (as a percentage of the total number of procedures), n (%)
Инструментальные исследования / Instrumental tests			
Электрокардиография / Electrocardiography	20 (51,3%)	26	ОМС: 18 (69,2%); Платно: 8 (30,8%) / CHI: 18 (69,2%); Out-of-pocket: 8 (30,8%)
Эхокардиография и суточное мониторирование электрокардиографии / Echocardiography and 24-hour Holter electrocardiography monitoring	9 (23,1%)	9	ОМС: 9 (100%) / Public insurance (CHI): 9 (100%)

Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

Исследование / Study	Пациенты, которым проводилось исследование, n (%) когорты / Patients who underwent the study, n (%) of the cohort	Общее количество проведенных исследований/процедур* / Total number of examinations/procedures performed*	Канал финансирования (от общего количества процедур) / Funding channel (as a percentage of the total number of procedures), n (%)
Фиброгастродуоденоскопия/ Фиброколоноскопия / Esophagogastroduodenoscopy/ Colonoscopy	15 (38,5%)	19	ОМС: 12 (63,2%); Платно: 7 (36,8%) / CHI: 12 (63,2%); Out-of-pocket: 7 (36,8%)
Магнитно-резонансная томография головного мозга / шейного отдела / Magnetic resonance imaging of the brain / cervical spine	20 (51,3%)	23	ОМС: 7 (30,4%); Платно: 16 (69,6%) / CHI: 7 (30,4%); Out-of-pocket: 16 (69,6%)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза / Ultrasound of the abdomen and pelvis	25 (64,1%)	33	ОМС: 22 (66,7%); Платно: 11 (33,3%) / CHI: 22 (66,7%); Out-of-pocket: 11 (33,3%)
Лабораторные исследования / Laboratory tests			
Развернутые клинические и биохимические анализы крови / Comprehensive clinical and biochemical blood tests	39 (100%)	78	ОМС: 39 (50%); Платно: 39 (50%) / CHI: 39 (50%); Out-of-pocket: 39 (50%)
Гормональные панели (тиреоидный профиль, кортизол) / Hormonal panels (thyroid profile, cortisol)	18 (46,2%)	29	ОМС: 18 (62,1%); Платно: 11 (37,9%) / CHI: 18 (62,1%); Out-of-pocket: 11 (37,9%)
Специфические маркеры воспаления (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор) / Specific inflammation markers (rheumatoid factor, antinuclear antibody)	16 (41%)	24	ОМС: 16 (66,7%); Платно: 8 (33,3%) / CHI: 16 (66,7%); Out-of-pocket: 8 (33,3%)
Ферритин / Ferritin	25 (64,1%)	40	ОМС: 25 (62,5%); Платно: 15 (37,5%) / CHI: 25 (62,5%); Out-of-pocket: 15 (37,5%)
Итоговый показатель / Summary indicator			
Пациенты с дублированием ≥ 1 исследования / Patients with duplication of ≥ 1 test	24 (61,5%)	—	—

* Общее количество включает первичные и повторные (дублированные) исследования.

* The total number includes both primary and repeated (duplicated) tests.

Примечание: ОМС — обязательное медицинское страхование.

Note: CHI — compulsory health insurance.

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Медиана длительности диагностического пути от дебюта стойких симптомов до первой консультации психиатра составила 4 года (2–7 лет). Наблюдали высокую частоту полипрагмазии (52,1%) при соответствии назначений профилю синдромов. Наиболее часто назначали при гастроэнтерологических симптомах (СРК): спазмолитики (дротаверин, мебеверин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, рабепразол), анта-

циды и гастропротекторы (гевискон, ребамипид, де-нол) (38,5%, n=15); при болевых синдромах (остеохондроз, цефалгия): анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (кетопрофен, нимесулид, напроксен) (51,3%, n=20); при кардиоваскулярных жалобах (ВСД, тахикардия): бета-адреноблокаторы (бисопролол) (17,9%, n=7); при астенических и неврологических жалобах: ноотропные и так называемые сосудистые препараты

(мексидол, цитофлавин) (25,6%, n=10). Практически повсеместно назначалась витаминотерапия и БАДы (препараты железа, магния, витамины группы В, витамин D) (76,9%, n=30).

Медиана балла по подшкале HADS-A составила 8 (6–11), клинически значимый уровень тревоги (≥11 баллов) отмечен у 30,8% (n=12) пациентов. Медиана по подшкале HADS-D была ниже — 4 (2–7), а клинически значимая депрессия выявлена лишь у 10,3% (n=4) пациентов. Качественный анализ выявил закономерность: пациенты с клинически значимым уровнем тревоги по HADS демонстрировали и наибольшую выраженность катастрофизации. В ходе клинического интервью был зафиксирован характерный СФР комплекс личностных черт:

- трудности идентификации и вербализации эмоций (алекситимия) — 74,4% (n=29);
- эмоциональная лабильность и склонность к тревожному реагированию — 92,3% (n=36);
- устойчивая озабоченность здоровьем и катастрофическая интерпретация ощущений — 56,4% (n=22);

- выраженный дискомфорт при неясном диагнозе (низкая толерантность к неопределенности) — 56,4% (n=22);
- черты перфекционизма и гиперответственности в анамнезе — 38,5% (n=15).

Наиболее сильная связь наблюдалась между внешним локусом контроля и длительностью диагностического пути: у пациентов с выраженным внешним локусом контроля (n=20) медиана длительности «врачебного лабиринта» до обращения к психиатру составила 5 лет (4–7). Напротив, у немногих пациентов (n=4), развивших в терапии внутренний локус контроля, этот путь был короче — 1,5 года [1–2].

Основными триггерами, приведшими к направлению или самостоятельному обращению пациента к психиатру, были истощение диагностических и терапевтических возможностей в общемедицинской сети (64,1%, n=25); обострение аффективной симптоматики, прежде всего тревоги (23,1%, n=9); влияние близких или самостоятельный поиск информации (n=8, 20,5%). Рекомендации

Таблица 3

Распределение психиатрических диагнозов в исследованной когорте (n=39)

Table 3

Distribution of psychiatric diagnoses in the studied cohort (n=39)

Диагностическая рубрика (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) / Diagnostic rubric (International Classification of Diseases, 10th revision)	Конкретный диагноз (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) / Specific diagnosis (International Classification of Diseases, 10th revision)	Количество пациентов / Number of patients (n, %)
Соматоформные расстройства (F45)* / Somatoform disorders (F45)*	Соматоформная вегетативная дисфункция (F45.3) / Somatoform autonomic dysfunction (F45.3)	28 (71,8%)
	Хроническое соматоформное болевое расстройство (F45.4) / Chronic somatoform pain disorder (F45.4)	10 (25,6%)
	Ипохондрическое расстройство (F45.2) / Hypochondriacal disorder (F45.2)	11 (28,2%)
Тревожно-фобические расстройства (F40–F41) / Anxiety and phobic disorders (F40–F41)	Паническое расстройство (F41.0) / Panic disorder (F41.0)	13 (33,3%)
	Генерализованное тревожное расстройство (F41.1) / Generalized anxiety disorder (F41.1)	23 (59%)
Расстройства адаптации (F43.2) / Adjustment disorders (F43.2)	Расстройство адаптации (F43.2) / Adjustment disorder (F43.2)	7 (17,9%)

* Диагноз из рубрики F45 был верифицирован как ведущий у всех 39 пациентов (100%), что соответствовало критериям включения в исследование. Проценты в подрубриках F45 рассчитывались от общего размера когорты (n=39) и в сумме превышают 100% в силу коморбидности внутри рубрики.

* A diagnosis from the F45 category was verified as the primary diagnosis for all 39 patients (100%), which corresponded to the study inclusion criteria. Percentages for the F45 subcategories were calculated from the total cohort size (n=39) and sum to over 100% due to comorbidity within this category.

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

врача-интерниста составляли не более 10% всех случаев обращения к психиатру в рассматриваемой когорте пациентов ($n=4, 10,3\%$).

После проведения дифференциальной диагностики у всех пациентов финальной когорты ($n=39$) были верифицированы расстройства, относящиеся к рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40–F49). Распределение по основным нозологическим единицам представлено в табл. 3.

Сопоставление синдромальных диагнозов, установленных врачами-интернистами на этапе соматического наблюдения, и окончательных психиатрических диагнозов выявило их принципиальное несоответствие и низкую специфичность. Наиболее частые формулировки интернистов — «Вегетососудистая дистония» (71,8%, $n=28$), «Синдром раздраженного кишечника» (30,8%, $n=12$) и «Остеохондроз» (25,6%, $n=10$) — выполняли роль неспецифических «масок», за которыми скрывалась психопатология из спектра невротических и соматоформных расстройств. Так, у 28 пациентов с диагнозом «ВСД» (72%) в амбулаторной карте психиатр верифицировал соматоформную вегетативную дисфункцию (F45.3), которая в 13 случаях (46,4%) коморбидно сочеталась с паническим расстройством (F41.0). Аналогично, диагноз «СРК» в 10 случаях из 12 (83,3%) соответствовал соматоформному расстройству (F45.0 или F45.3) с выраженным тревожным компонентом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование, основанное на данных проспективного наблюдения когорты из 39 пациентов с верифицированными СФР, позволяет детально охарактеризовать ключевые клинические, психологические и организационные аспекты диагностического поиска и маршрутизации пациентов с соматоформными расстройствами в российской практике. Выявленный в исследовании социально-демографический и клинический профиль пациентов соответствует данным международных исследований, описывающих типичного пациента с расстройствами соматического спектра [1, 8, 9]. Особую значимость для раннего распознавания имеет структура психологических характеристик: доминирование тревоги, высокая частота алекситимии и катастрофизации формируют специфическую «линзу» восприятия телесных ощущений как угрозы [10, 11].

Количественная оценка маршрута пациента выявила его значительную протяженность, ресурсоемкость и фрагментарность. Результаты

проведенного нами исследования подтверждают существование длительного, фрагментированного и клинически неэффективного «диагностического лабиринта», который завершается назначением исключительно симптоматической терапии, не приводящей к стойкой ремиссии, и формированию значительного клинко-экономического бремени [2, 3, 12]. Его причины носят системный характер. Во-первых, отсутствуют четкие междисциплинарные алгоритмы маршрутизации, что приводит к движению пациента по замкнутому кругу между терапевтом, неврологом, кардиологом и гастроэнтерологом без выхода к психиатру. Во-вторых, врачи-интернисты часто испытывают дефицит знаний и времени для ведения сложных пациентов с психосоматической симптоматикой, что приводит к стратегии «диагностики исключения» с помощью повторных исследований и назначению симптоматической терапии (анальгетики, спазмолитики, ноотропы), неэффективность которой в нашей когорте достигла 100%. В-третьих, коммуникативный разрыв и стигма усугубляют проблему: пациенты, сталкиваясь с непониманием, усиливают поиск органических причин, а врачи могут избегать сложного разговора о психогенной природе симптомов. Выявленная практика дублирования платных исследований (61,5% пациентов) является прямым следствием порочного круга.

Исследование продемонстрировало диссонанс между синдромальными диагнозами, установленными в общемедицинской сети, и истинным психиатрическим диагнозом. Диагнозы «ВСД» (71,8%, $n=28$), «СРК» (30,8%, $n=12$) и «Остеохондроз» (25,6%, $n=10$), будучи распространенными клиническими конструктами, в нашем исследовании оказались неспецифическими «масками». Этот паттерн иллюстрирует «диагностический тупик»: синдромальные формулировки, не предполагающие патогенетического лечения, фиксируют состояние, но не ориентируют на переход к патогенетическому лечению базового психического расстройства. Полученные данные подтверждают целесообразность современного диагностического подхода, реализованного в DSM-5 (Соматическое симптоматическое расстройство — Somatic Symptom Disorder) и МКБ-11 (Расстройство телесного дистресса — Bodily Distress Disorder), где акцент смещен с принципа «необъяснимости» на оценку чрезмерных и дезадаптивных когнитивных (катастрофизация), эмоциональных (тревога) и поведенческих (поиск обследований) реакций на симптомы [7]. В этой парадигме диагнозы ВСД или СРК должны

служить не конечной точкой, а индикатором необходимости оценки психического состояния.

Исследование позволило уточнить не только маршрут, но и клинико-психологический профиль пациента, что имеет прямое значение для терапии. Особенно важной оказалась выявленная закономерность: пациенты с выраженным внешним локусом контроля имели статистически значимо более длительный диагностический путь, чем пациенты с внутренним локусом. Эти данные прямо указывают на конкретные терапевтические мишени: необходимость купирования стержневой тревоги и психотерапевтической работы, направленной на развитие навыков эмоциональной саморегуляции и субъективного контроля над симптомами.

ВЫВОДЫ

1. Ключевыми «красными флагами» для подозрения на соматоформное или тревожное расстройство являются полиморфные хронические (>6 месяцев) жалобы из нескольких систем органов, их высокая субъективная тяжесть, доминирование тревоги и катастрофизации в беседе, а также длительный анамнез множественных обращений к врачам (doctors hopping) при неэффективности симптоматической терапии.

2. Основным диагностическим критерием, указывающим на необходимость психиатрической консультации, служит не необъяснимость симптомов, а дисфункциональный когнитивно-поведенческий ответ на них: катастрофическая интерпретация ощущений, постоянный мониторинг тела и настойчивое требование дополнительных обследований.

3. Распространенные синдромальные диагнозы (ВСД, СРК, остеохондроз) часто являются неспецифическими «масками» расстройств невротического спектра. Их постановка без скрининга тревоги и соматизации препятствует доступу пациента к адекватной помощи, поддерживая порочный круг «диагностической одиссеи».

4. Для оптимизации помощи необходимы организационные изменения в первичном звене здравоохранения: внедрение скрининговых инструментов для выявления тревоги и соматизации, разработка четких алгоритмов направления к психиатру и повышение психосоматической грамотности врачей-интернистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Лаврова В.А. — концепция и дизайн исследования, разработка методо-

логии, написание оригинального черновика; Спиридонов Т.Р. — написание оригинального черновика; Гомон Ю.М. — концепция исследования, разработка методологии, написание оригинального черновика, редактирование и доработка текста; Незнанов Н.Г. — концепция исследования, разработка методологии, критический пересмотр и утверждение окончательной версии рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие. Заполнено собственноручно каждым участником исследования.

Этическое одобрение. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 14 от 04.03.2025 г.).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. Lavrova V.A. — research concept and design, methodology development, writing — original draft; Spiridonov T.R. — writing — original draft; Gomon Yu.M. — research concept, methodology development, writing — original draft, writing — review and editing; Neznanov N.G. — research concept, methodology development, writing — review and editing, final approval of the manuscript. 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.

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

Informed consent. Completed personally by each study participant.

Ethical approval. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 14, dated March 4, 2025).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lehmann M., Pohontsch N.J., Zimmermann T., Scherer M., Löwe B. Estimated frequency of somatic symptom disorder in general practice: cross-sectional survey with general practitioners. *BMC Psychiatry*.

- 2022;22(1):638. (In Russ.). <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04100-0>.
2. Yang X., Luo J., Wang P., He Y., Wang C., Yang L. et al. Characteristics and economic burden of patients with somatoform disorders in Chinese general hospitals: a multicenter cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry*. 2023;22(1):30. (In Russ.). <https://doi.org/10.1186/s12991-023-00457-y>.
 3. Wangler J., Jansky M. Somatoform disorders in primary care — an exploratory mixed-methods study on experiences, challenges and coping strategies of general practitioners in the Federal Republic of Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(7):901. (In Russ.). doi:10.3390/ijerph21070901.
 4. Madsen M.M., Trolle C., Fynne L., Ørnbøl E., Fink P., Gormsen L.K. Can internal medicine specialists diagnose functional somatic disorders (FSDs)? Training and comparison with FSD specialists. *PLoS One*. 2024;19(7):e0307057. (In Russ.). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307057>.
 5. Goebel-Stengel M., Paulsen U., Bennerscheidt P., Zipfel S., Stengel A. Patients with functional gastrointestinal disorders — importance of communication between physician and patient assessed in a cross-sectional cohort study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1252268. (In Russ.). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1252268>.
 6. Kikas K., Werner-Seidler A., Corkish B., Upton E., Holden M., Newby J.M. Illness anxiety disorder: A qualitative study of people with health anxiety and their experiences seeking and avoiding medical care. *Br J Clin Psychol*. 2024;63(3):288–304. (In Russ.). <https://doi.org/10.1111/bjc.70005>.
 7. Basavarajappa C., Dahale A.B., Desai G. Evolution of bodily distress disorders. *Curr Op in Psychiatry*. 2020;33(5):447–450. (In Russ.). <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000630>.
 8. Alanazi A.O., Aljohani R.A., Aljohani M.F., Alhusaini A.A., Alnemer F.K., Qasim S.S., et al. Epidemiological features and clinical manifestations of patients with somatoform disorder at a tertiary medical city in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(11):e19799. (In Russ.). <https://doi.org/10.7759/cureus.19799>.
 9. Barth L., Baumbach L., Hajek A., Götzmann L., Feiks K., Rufer M. et al. Characteristics of patients with somatoform pain disorder. *J Gen Fam Med*. 2024;25(3):141–149. (In Russ.). <https://doi.org/10.1002/jgf2.735>.
 10. Park H.Y., Jang Y., Hong A., Yoon E., Yoon I.Y. Comparative analysis of emotional factors in patients with somatic symptom disorder and panic disorder. *Anxiety Stress Coping*. 2025;38(2):248–261. (In Russ.). <https://doi.org/10.1080/19585969.2025.2482123>.
 11. Husain M., Chalder T. Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0947>.
 12. Seo J.H., Han M., Kang S., Kim S.J., Jung I., Kang J.I. Healthcare utilization and costs in patients with somatic symptom and related disorders compared with those with depression and healthy controls: a nationwide cohort study. *Depress Anxiety*. 2024;2024:8352965. (In Russ.). <https://doi.org/10.1155/da/8352965>.

ОБ АВТОРАХ

 **Виктория Анатольевна Лаврова** — к.м.н., ассистент, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: valavrova@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5852-1519>; SPIN: 8274-7675

Тимур Романович Спиридонов — студент, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: t.spiridonov@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-7701-2134>

Юлия Михайловна Гомон — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины. E-mail: gomonmd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>; SPIN: 1839-9558

Николай Григорьевич Незнанов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; исполняющий обязанности директора, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева. E-mail: nezn@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>; SPIN: 9772-0024

AUTHORS' INFO

 **Viktoria A. Lavrova** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Psychiatry and Narcology. E-mail: valavrova@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5852-1519>; SPIN: 8274-7675

Timur R. Spiridonov — student, Department of Psychiatry and Narcology. E-mail: t.spiridonov@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-7701-2134>

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: gomonmd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>; SPIN: 1839-9558

Nikolay G. Neznanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; Acting Director, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. E-mail: nezn@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>; SPIN: 9772-0024

УДК 614.2-053.2+613.95/.96+614.39+613.2+613.7/.8
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.60.69.008>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «ДНЕВНИКА ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА» КАК ИНСТРУМЕНТА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

Лариса Викторовна Сахно, Мария Олеговна Ревнова, Инна Викторовна Колтунцева, Светлана Вадимовна Баирова, Ирина Михайловна Гайдук, Татьяна Юрбевна Давыдова, Екатерина Васильевна Каприор, Ирина Тиграновна Балаян, Татьяна Владимировна Мишкина, Татьяна Владимировна Полищук, Анна Владимировна Емельянова, Ксения Александровна Кузнецова

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

Для цитирования: Сахно Л.В., Ревнова М.О., Колтунцева И.В., Баирова С.В., Гайдук И.М., Давыдова Т.Ю., Каприор Е.В., Балаян И.Т., Мишкина Т.В., Полищук Т.В., Емельянова А.В., Кузнецова К.А. Опыт применения «Дневника здоровья ребенка» как инструмента динамического наблюдения на педиатрическом участке. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):111–122. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.60.69.008>.

Поступила: 12.01.2026

Одобрена: 02.03.2026

Принята к печати: 15.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Печатное издание «Дневник здоровья ребенка» (далее Дневник) выступает в роли современного инструмента для комплексного контроля над физическим и психологическим благополучием несовершеннолетнего. Основная функция Дневника заключается в систематическом сборе и анализе данных о состоянии организма. В него вносятся следующие ключевые параметры: данные физического и нервно-психического развития ребенка, биологический анамнез, сведения о вакцинации, перенесенных острых заболеваниях, наличии хронической патологии, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Также размещена информационная часть для родителей, содержащая данные о важных аспектах для сохранения здоровья ребенка. **Материалы и методы.** Авторами проекта после получения информированного добровольного согласия на участие в исследовании выдан печатный «Дневник здоровья ребенка» 690 законным представителям детей в возрасте 0–3 лет. Составлена анкета из 15–17 вопросов для родителей несовершеннолетних и анкета из 8 вопросов для участковых педиатров. Опрос проводился в сети Интернет с использованием Яндекс-таблиц и обработкой обезличенных статистических данных в программе Microsoft Excel. **Результаты и обсуждение.** С февраля 2024 г. по сентябрь 2025 г. проведено три онлайн-опроса, получены ответы на все вопросы анкеты 156 пользователей Дневника, которые дали положительные оценки этому проекту. Также проведен опрос 18 участковых педиатров, отметивших пользу данного печатного издания для наблюдения пациентов на педиатрическом участке. **Выводы.** Практическая значимость такого подхода проявляется в нескольких аспектах: помогает отслеживать влияние различных факторов на здоровье; позволяет корректировать воздействие этих факторов; помогает выявлять закономерности в изменении состояния организма. Регулярное ведение Дневника способствует своевременному выявлению отклонения в здоровье; оптимизации режима, физической нагрузки и рационального питания; повышению эффективности оздоровительных мероприятий. Такой подход к контролю здоровья является важным элементом превентивной медицины и способствует более осознанному отношению к сохранению здоровья ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, Дневник здоровья, здоровый образ жизни, ЗОЖ

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

✉ Лариса Викторовна Сахно. E-mail: lvs_doc@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.60.69.008>

EXPERIENCE IN USING THE “CHILD HEALTH DIARY” AS A TOOL FOR DYNAMIC MONITORING IN PAEDIATRIC PRACTICE

Larisa V. Sakhno, Mariya O. Revnova, Inna V. Koltuntseva, Svetlana V. Bairova, Irina M. Gaiduk, Tatyana Yu. Davydova, Ekaterina V. Kaprior, Irina T. Balayan, Tatyana V. Mishkina, Tatyana V. Polischuk, Anna V. Emelyanova, Kseniya A. Kuznetsova

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

For citation: Sakhno L.V., Revnova M.O., Koltuntseva I.V., Bairova S.V., Gaiduk I.M., Davydova T.Yu., Kaprior E.V., Balayan I.T., Mishkina T.V., Polishchuk T.V., Emelyanova A.V., Kuznetsova K.A. Experience in using the “Child health diary” as a tool for dynamic monitoring in paediatric practice. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):111–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.60.69.008>.

Received: 12.01.2026

Revised: 02.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. The printed edition of the Child’s Health Diary (hereinafter referred to as the Diary) acts as a modern tool for comprehensive control over the physical and psychological well-being of a minor. The main function of the Diary is the systematic collection and analysis of body condition data. The following key parameters are included in it: data on the physical and neuropsychiatric development of the child, a biological history, information on vaccination, acute illnesses, the presence of chronic pathology, the results of laboratory and instrumental studies. There is also an information section for parents, which contains information on important aspects for maintaining the child’s health. **Materials and methods.** After receiving informed voluntary consent to participate in the study, the authors of the project issued a printed “Child’s Health Diary” to 690 legal representatives of children aged 0–3 years. A questionnaire of 15–17 questions has been compiled for parents of minors and an 8-question questionnaire for district pediatricians. The survey was conducted on the Internet using Yandex tables and processing depersonalized statistical data in Excel. **Results and discussion.** From February 2024 to September 2025, three online surveys were conducted, and all questionnaire questions were answered by 156 Diary users who gave positive ratings to this project. A survey was also conducted of 18 district pediatricians who noted the benefits of this print edition for monitoring patients at the pediatric site. **Conclusions.** The practical significance of this approach is evident in several aspects: it helps track the impact of various factors on health; it allows for the adjustment of these factors’ influence; it aids in identifying patterns in changes to the body’s condition. Regular use of the Diary contributes to timely detection of health abnormalities, optimisation of daily routines, physical activity, and balanced nutrition, increased effectiveness of health-promoting interventions. This approach to health control is an important element of preventive medicine and contributes to a more conscious attitude towards maintaining a child’s health.

KEYWORDS: children, health diary, healthy lifestyle, HLS

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

✉ Larisa V. Sakhno. E-mail: lvs_doc@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с официальным документом Министерства здравоохранения РФ (Приказ от 02.06.2015 г. № 290н), регламентируется продолжительность приема у врача-педиатра — она составляет от 10 до 15 минут на одного пациента¹. Важнейшими задачами участкового педиатра являются: проведение профилактических мероприятий, санитарно-просветительская деятельность, формирование здорового образа жизни у детей, повышение уровня медицинской грамотности родителей и детей.

Интересный опыт в этой области демонстрирует Япония, где уже более 50 лет успешно применяется «Дневник здоровья матери и ребенка». В 2018 году этот документ был адаптирован для русскоязычной аудитории, однако из-за специфики российской системы здравоохранения и национальных особенностей его широкое внедрение в России не получило должного распространения [1].

Современные вызовы в сфере педиатрической помощи включают: ограниченное время на приеме у врача, сложности со стороны родителей с поиском достоверной медицинской информации в интернете, необходимость систематического контроля за параметрами здоровья ребенка. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка компактного информационного пособия, которое позволит родителям самостоятельно фиксировать показатели здоровья ребенка, отслеживать динамику его развития, своевременно выявлять отклонения, эффективно взаимодействовать с медицинским персоналом [2–4]. Данный проект — «Дневник здоровья ребенка» в виде печатного издания был представлен на IV Всероссийской премии «Оргздрав — лидеры отрасли 2024» (Ежегодный Всероссийский конкурс по выявлению лучших кейсов, в номинации «Управление качеством меди-

цинской помощи: изменение стереотипов») и набрал 1106 голосов².

Задачи, которые может решить Дневник [5], при условии регулярного заполнения законными представителями.

1. Ускоряет сбор анамнеза на приеме у педиатра и специалистов.
2. Содействует формированию здорового образа жизни у ребенка с рождения до 18 лет [6–9].
3. Фиксирует динамику веса и роста с рождения до совершеннолетия [5, 10, 11].
4. Повышает эффективность профилактики распространенных детских заболеваний (острая респираторная вирусная инфекция, анемия, нарушения обмена веществ и др.) [7, 8].
5. Укрепляет взаимодействие педиатра и родителей для сохранения здоровья ребенка и повышения родительской ответственности [4, 9, 12].
6. Повышает медицинскую грамотность родителей через доступ к достоверной информации.
7. Обеспечивает преемственность между медицинскими учреждениями за счет объединения выписок и диагнозов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку качества внедрения и применения «Дневника здоровья ребенка» на педиатрическом участке с точки зрения законных представителей и врачей посредством онлайн-анкетирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

«Дневник здоровья ребенка» (далее Дневник) разработан на кафедре педиатрии им. академика А.Ф. Тура ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (МЗ РФ) в 2023 году с учетом актуальных Приказов МЗ РФ. Состоит из 12 частей, 160 страниц. Дневник — печатное издание (рис. 1, 2) для законных представителей для самостоятельного заполнения данных о развитии и здоровье ребенка при профилактических осмотрах, обращениях по поводу заболеваний, вакцинациях и т.п. Дневник содержит актуальные и достоверные сведения

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2015 г. № 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_185056/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd5f18/ (дата обращения 19.12.2025).

² Дневник здоровья ребенка — инструмент сотрудничества законных представителей и врача-педиатра для повышения эффективности педиатрической помощи. URL: <https://congress.orgzdrav.com/cases/171> (дата обращения: 19.12.2025).

Содержание

Справочник для мам

Анамнез

Физическое развитие

Психомоторное развитие

Питание

Профилактические прививки

Рекомендации по уходу за новорожденным ребенком

Воспитание гигиенических навыков у ребенка

Адаптация ребенка

Профилактика острых респираторных заболеваний (ОРВИ)

Путешествие с ребенком

Обеспечение безопасности ребенка дома

Недоношенный ребенок

Особенности вскармливания недоношенных детей

Особенности закаливания недоношенных детей

Вакцинация недоношенных детей

Международные стандарты роста для недоношенных детей

Вес девочек, родившихся недоношенными

Окружность головы и длина тела девочек, родившихся недоношенными

Вес мальчиков, родившихся недоношенными

Окружность головы и длина тела мальчиков, родившихся недоношенными

Здоровые сосцы

Биологический и генеалогический анамнез

Состояние здоровья ближайших родственников ребенка

Сроки прорезывания молочных зубов

Физическое развитие

Показатели физического развития ребенка на первом году жизни

Показатели физического развития ребенка старше 1 года

Показатели длины тела (роста) девочек от 0 до 5 лет (кривая роста)

Показатели длины тела (роста) девочек от 5 до 19 лет (кривая роста)

Показатели массы тела девочек от 0 до 5 лет (кривая массы тела)

Показатели массы тела девочек от 5 до 10 лет (кривая массы тела)

Показатели индекса массы тела девочек от 0 до 5 лет (кривая ИМТ)

Показатели индекса массы тела девочек от 5 до 19 лет (кривая ИМТ)

Показатели длины тела (роста) мальчиков от 0 до 5 лет (кривая роста)

Показатели длины тела (роста) мальчиков от 5 до 19 лет (кривая роста)

Показатели массы тела мальчиков от 0 до 5 лет (кривая массы тела)

Показатели массы тела мальчиков от 5 до 10 лет (кривая массы тела)

Показатели индекса массы тела мальчиков от 0 до 5 лет (кривая ИМТ)

Показатели индекса массы тела мальчиков от 5 до 19 лет (кривая ИМТ)

Психомоторное развитие

Питание

Питание ребенка первого года жизни

Питание ребенка старше 1 года

Вакцинация

Режим дня

Режим дня дошкольника с 3 до 6 лет

Режим дня школьника младших классов (7–11 лет)

Режим дня школьника старших классов (12–17 лет)

Профилактические осмотры

Уточненные диагнозы и проведенное лечение

Присланные обследования

Лабораторные анализы

Алгоритмы меча

Другие лабораторные исследования

Инструментальные исследования (УЗИ, рентген и др.)

Литература и используемые интернет-ресурсы

Рис. 1. Паспортная часть «Дневника здоровья ребенка» (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)
Fig. 1. Passport section of the “Child Health Diary” (the figure is prepared by the authors using their own data)

УДК 616-053.2-084+613.955+371.71
ББК 57.3
Д54

Д54 Дневник здоровья ребенка / Л.В. Сахно, Н.В. Колтушцева, С.В. Ваирова и др.; ред. М.О. Реннова. – СПб.: СПбГМУ, 2023. – 160 с.

ISBN 978-5-907565-91-3

В издании отражены вопросы формирования здорового образа жизни у ребенка (режим дня, питания, профилактика заболеваний и т.д.) с первых дней до совершеннолетия. Дневник содержит информацию по возрастным нормам физического и психомоторного развития, Национальному календарю прививок и первой доврачебной помощи. Предоставляется заполнение Дневника родителями ребенка для предоставления данных медицинским работникам с целью наиболее эффективного и качественного оказания педиатрической помощи.

Книга предназначена для родителей, участковых педиатров, врачей специалистов, а также для студентов и ординаторов, обучающихся по специальности педиатрии.

Составители: коллектив кафедр педиатрии им. акад. А.Ф. Тура: доцент, к.м.н. Сахно Л.В., доцент, к.м.м. Колтушцева И.В., доцент, к.м.м. Ваирова С.В., профессор, д.м.м. Гайдун И.М., ассистент Макарова Е.Ю., ассистент Ехова О.Л., ассистент, к.м.н. Емельянова А.В., ассистент, к.м.м. Вульчева В.И., ассистент Подлику Т.В., доцент, к.м.м. Мишкова Т.В., заведующая кафедрой, профессор, д.м.м. Реннова М.О.

Компьютер: Байнова О.Е.

УДК 616-053.2-084+613.955+371.71
ББК 57.3

Издание выпущено при поддержке фонда
НОИ «Здоровые дети – будущее страны»

ФИО ребенка

Дата рождения

ФИО матери

ФИО отца

ФИО опекуна (доверенного лица)

Адрес проживания

Телефон матери (отца)

E-mail

Рис. 2. Содержание «Дневника здоровья ребенка» (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)
Fig. 2. Contents of the “Child Health Diary” (the figure is prepared by the authors using their own data)

о здоровье и физическом развитии ребенка. Информация представлена в сжатой, структурированной форме, изложена понятным языком и достаточна для того, чтобы врач любой специализации мог оперативно оценить динамику состояния пациента. Компактный формат издания позволяет всегда иметь документ при себе — его удобно брать в поездки и предъявлять специалистам при необходимости консультации.

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

VOLUME 8 N 2 2026

ISSN 2713-1912 (PRINT) ISSN 2713-1920 (ONLINE)

Печатные варианты Дневника были предоставлены в подарок 300 родильницам при выписке из Перинатального центра (ПЦ) СПбГПМУ в период с ноября 2023 г. по январь 2024 г. 390 книг в сентябре–декабре 2024 г. раздали законным представителям несовершеннолетних в возрасте 0–3 лет на своих педиатрических участках 18 педиатров на базе четырех детских поликлинических отделений в разных районах г. Санкт-Петербурга. Информированные согласия на онлайн-исследование и обезличенную обработку персональных данных и на отправку ссылки на анкету по электронной почте получены при вручении Дневника 690 законным представителям.

Авторами была составлена анкета из 15 вопросов (далее были добавлены по одному вопросу при каждом последующем опросе — 16 и 17 вопросов во 2-м и 3-м опросе соответственно) родителям, в т.ч. включающих пол и возраст ребенка в момент заполнения анкеты, и 13 (15) вопросов для оценки применения Дневника на педиатрическом участке.

Первое онлайн-анкетирование (1-я группа, 15 вопросов) произведено в феврале 2024 г., получены данные электронного опроса 50 законных представителей, получивших Дневник при выписке из ПЦ (23,6% из 212 рассылок), у них 52% (n=26) мальчиков и 48% (n=24) девочек, срок использования Дневника 4–12 недель.

Второе онлайн-анкетирование (2-я группа, 16 вопросов) — в июле–августе 2024 г. Получены данные электронного опроса 56 (16,8% из 333 рассылок по электронной почте) родителей детей, из них 53,6% (n=30) законных представителей мальчиков и 46,4% (n=26) — девочек. Срок использования Дневника составил от 1 до 9 месяцев.

Третье анонимное онлайн-анкетирование (3-я группа) в августе–сентябре 2025 г., включившее 17 вопросов (рассылка по электронным почтам произведена 410 респондентам из общего числа подаренных 690 Дневников), показало, что на все вопросы ответили 50 респондентов (12,2%; n=410), у которых 58% (n=29) мальчиков и 42% (n=21) девочек. Срок пользования Дневником от 6 до 20 месяцев.

Каждая последующая рассылка включала в себя предыдущие электронные адреса. Таким образом, ввиду анонимного анкетирования, возможно, некоторые респонденты поучаствовали в опросе несколько раз, если продолжали вести Дневник в течение длительного времени.

Также были составлены анкеты для врачей из 8 вопросов и заполнены 18 участковыми педиатрами (на чьих участках раздавались Дневники).

Обработка результатов проводилась в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате трех онлайн-опросов (табл. 1), реализованных с февраля 2024 по сентябрь 2025 г., получено 156 результатов полностью заполненных анкет, при сравнении которых выявлено, что законные представители признают форму и содержание Дневника удобной (94,6–96%), хорошее оформление (96–100%), доступную форму изложения справочных материалов (96–98%). Также в 78–82% отмечено, что родители узнали много нового из справочной информации, изложенной в Дневнике.

Дневник помогает следить за правильным физическим, психомоторным развитием, режимом дня и питания, а также вовремя проходить профилактические осмотры и вакцинацию, обращаться к специалистам при наблюдении некоторых отклонений. Возраст ребенка прямо коррелирует с кратностью заполнения (чем младше ребенок, тем чаще родители обращаются к Дневнику).

Заполнение Дневника помогло соблюдать сроки профилактических осмотров (80–86%). Однако справочные материалы по рациональному питанию (пункт 7 табл. 1) помогли только 47–70%; результаты ответа на этот вопрос достоверно различны в 1-й и 2-й группах, а также 2-й и 3-й группах, и не различаются в 1-й и 3-й группе. Наиболее полезными все разделы признали 27–50% родителей.

Анализ обратной связи выявил две основные категории пользователей. Часть респондентов, отказавшихся от использования справочных разделов, указала на неудобный формат, содержание и оформление Дневника. При этом другая группа родителей, напротив, высоко оценила удобство и оформление издания, однако отметила, что сами справочные материалы оказались сложными для восприятия.

Достоверно различны оказались ответы на вопрос — перестали ли Вы пользоваться регулярно Дневником, ответ коррелирует с возрастом ребенка (чем старше ребенок, тем чаще перестают пользоваться) и отмечено, что удобнее было бы мобильное приложение в силу нехватки времени на заполнение бумажного носителя.

Примечательны некоторые комментарии по поводу полезной информации, которые была возможность вписать в Яндекс-таблице анкеты: «Данная книжка очень удобна и познавательна, как брошюра с информацией,

Таблица 1

Table 1

Результаты и сравнительная характеристика онлайн-ответов на вопросы анкеты законных представителей в 3 группах

Results and comparative characteristics of online responses to the questionnaire of legal representatives in 3 groups

№	Вопрос анкеты / Questionnaire question	Ответы / Answer of group 1 (n=50)	Ответы / Answer of group 2 (n=56)	Ответы / Answer of group 3 (n=50)	Достоверность различий ответов между группами / Reliability of response dif- ferences between groups
1	Регулярность заполнения Дневника / Regularity of filling out the Diary: 1 раз в неделю / Once a week 1 раз в месяц / Once a month 1 раз в 3 месяца / Once every 3 months 1 раз в год / Once a year	34% 54% 12% 0%	21,4% 51,8% 16,1% 10,7%	20% 24% 42% 14%	
2	Форма и содержание Дневника / Form and content of the Diary: Удобная / Convenient Неудобная / Inconvenient	96% 4%	94,6% 5,4%	96% 4%	
3	Оформление Дневника понравилось / I liked the design of the diary	98%	100%	96%	
4	Справочные материалы написаны в доступной форме / Reference materials are written in an accessible form	98%	98%	96%	
5	Заполнение Дневника помогло для соблюдения сроков профилактических осмотров Вашего ребенка / Filling out the Diary will help you keep up with your child's preventative examinations Не помогло / It didn't help Педиатр сам контролировал / The pediatrician supervised it himself	80% 0% 20%	82,1% 7,2% 10,7%	86% 0% 14%	
6	Заполнение Дневника помогло соблюдать сроки проведения профилактических прививок / Filling out the Diary helped to keep up with the schedule of preventive vaccinations Не помогло (не проведены в срок, но по другим причинам, в т.ч. временный медицинский отвод) / It didn't help (they weren't completed on time, but for other reasons, including a temporary medical exemption) Не привит ребенок — отказ / The child is not vaccinated — refusal	72% 24% 4%	66% 28,6% 5,4%	74% 20% 6%	
7	Справочные материалы по питанию ребенка, представленные в Дневнике, помогли в реализации правильного питания / The reference materials on child nutrition presented in the Diary helped in implementing proper nutrition Не помогли скорректировать питание / Didn't help adjust my diet Не использовались / Not used	70% 0% 30%	46,4% 3,6% 50%	64% 2% 34%	

№	Вопрос анкеты / Questionnaire question	Ответы / Answer of group 1 (n=50)	Ответы / Answer of group 2 (n=56)	Ответы / Answer of group 3 (n=50)	Достоверность различий ответов между группами / Reliability of response dif- ferences between groups
8	Насколько была полезная информация в справочных материалах? / How useful was the information in the reference materials? Узнала много нового, применяю в жизни / I learned a lot of new things and I apply them in my life. Информация полезна, но в жизни не применяю / The information is useful, but I don't use it in real life. Информации недостаточно / There is not enough information	80% 16% 4%	82,1% 16,1% 1,8%	78% 14% 8%	
9	Какой из разделов Дневника оказался наиболее полезным для Вас и Вашего ребенка? (один или несколько ответов) / Which section of the Diary was most helpful for you and your child? (one or more answers) Все разделы / All sections Физическое и нервно-психическое развитие / Physical and neuropsychic development Питание, режим дня / Nutrition, daily routine Вакцинация / Vaccination Массаж, гимнастика, закаливание / Massage, gymnastics, hardening Никакой / No	52% 12% 14% 16% 8% 14%	26,8% 21,4% 21,4% 16,1% 4,3% 0%	30% 22% 18% 20% 8% 4%	p <0,05 p <0,05
10	Приносили ли Вы дневник на прием к врачу регулярно? / Did you bring your diary to your doctor's appointments regularly? Да / Yes Нет / No	20% 80%	16,1% 83,9%	16% 84%	
11	Какие разделы Дневника помогут Вам в обсуждении развития и состояния ребенка с участковым педиатром? / Which sections of the Diary help you in discussing your child's development and condition with your local pediatrician? Все разделы / All sections Физическое и нервно-психическое развитие / Physical and neuropsychic development Вакцинация / Vaccination Питание и режим дня / Nutrition, daily routine Массаж, гимнастика, закаливание / Massage, gymnastics, hardening Ни один / None	–	32,1% 17,9% 16,1% 16,1% 7,1% 10,7%	30% 14% 20% 20% 6% 14%	
12	По Вашему мнению, полезны ли записи в Дневнике для врачей-специалистов, к которым Вы обращались по необходимости? / In your opinion, are the entries in the Diary useful for the medical specialists you contacted when necessary? Да, считаю полезным / Yes, I find it useful. Нет / No	80% 20%	78,6% 21,4%	70% 30%	

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

№	Вопрос анкеты / Questionnaire question	Ответы / Answer of group 1 (n=50)	Ответы / Answer of group 2 (n=56)	Ответы / Answer of group 3 (n=50)	Достоверность различий ответов между группами / Reliability of response dif- ferences between groups
13	В каком формате для Вас было бы удобнее пользоваться Дневником? (один или несколько ответов) / In what format would you find it most convenient to use the Diary? (one or more answers) Мобильное приложение / Mobile application Бумажный формат / Paper format Электронный формат / Electronic format	70% 58% 14%	48,2% 39,3% 12,5%	46% 38% 18%	p<0,05
14	Если Вы перестали пользоваться Дневником, то по какой причине / If you stopped using the Diary, then for what reason? Не переставала / Didn't stop Нехватка времени / Lack of time Пропал интерес и др. / Lost interest, etc.	90% 10% 0%	51,7% 39,3% 9,0%	20% 62% 10%	p<0,05 p<0,05
15	Применяли ли Вы дополнительные информационные источники для ведения Дневника? Если да, то какие? / Did you use additional information sources to keep your diary? If so, which ones? 1 — участковый педиатр / local pediatrician 2 — книги / books 3 — сайты в интернете / websites on the Internet 4 — форумы родителей / parents' forums 5 — Телеграм-каналы врачей / Telegram channels for doctors 6 — свой ответ (конкретизировать) / your answer (be specific) 7 — не применяли / did not apply	—	—	26% 12% 22% 8% 14% 2% 16%	

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

которая мне лично помогала особенно первый месяц жизни ребенка». Один из ответов, почему родители не пользуются Дневником: «Я многодетная мама, поэтому в принципе я не пользовалась дневником, т.к. я уже все это проходила и не раз. Но для того, у кого ребенок первый, считаю это кладезь информации». Данное заключение совпадает с данными другого исследования, где отмечается достоверное снижение приверженности многодетных законных представителей назначениям врача [4].

Анализируя данные о дополнительных источниках информации, используемых родителями, выявлено, что большинство (26%) используют рекомендации участкового педиатра, также многие (22%) искали информацию в интернете: 14% подписаны на Телеграм-каналы врачей, 12% применяли дополнительно книги, 8% посещали форумы родителей, 16% опирались на собственные знания.

После заполнения законными представителями опросника в виде Яндекс-таблицы авторами произведена оценка влияния «Дневника здорового ребенка» на сотрудничество родителей в формировании здорового образа жизни (ЗОЖ) ребенка и оптимизацию приема участкового врача-педиатра.

Ввиду невыявленных причин в каждом опросе от 76,4% (162 из 212, 1-й опрос); 83,1% (277 из 333, 2-й опрос); до 87,8% респондентов (254 из 410, 3-й опрос) проигнорировали анкетирование, что также может служить косвенным отказом от заполнения Дневника. В обществе, к сожалению, нередко наблюдается перекладывание ответственности за здоровье ребенка на врача-педиатра, что подтверждается опросом 18 участковых педиатров, которые раздали Дневники своим пациентам.

Несмотря на то что в анкетах родителей 80–84% регулярно не приносили Дневник на прием врача, все врачи (100%; стаж работы каждого от 1 до 8 лет) отмечают удобство применения Дневника в повседневной практике, 50% (9) считают, что применение Дневника позволило значительно сократить время приема. 83,3% (15) уверены, что родители, которые используют Дневник, изменили свое отношение к врачу в лучшую сторону, стали более дисциплинированы, задают меньше вопросов и правильно организуют режим дня и питания, пользуясь справочными материалами. С точки зрения врачей, наиболее полезны следующие разделы: 38,9% — все раз-

делы (7), раздел по физическому развитию и раздел по питанию — 27,8% (5), раздел по вакцинации — 50% (9). Стоит отметить, что по результатам опросов полезность разделов Дневника достоверно различна с точки зрения врачей и родителей.

Санитарно-просветительная работа участкового педиатра стимулирует самообразование родителей в этих аспектах (направлениях). Однако в силу объективной нехватки времени на профилактических приемах использование новых методов и форм контроля за здоровьем ребенка со стороны родителей может играть значительную роль в воспитании ЗОЖ у несовершеннолетних [2–4, 8].

Ответственность за здоровье несовершеннолетних и своевременное обращение за медицинской помощью в случае отклонения в состоянии здоровья по законодательству несут их законные представители. Врач-педиатр проводит санитарно-просветительную и другую профилактическую работу в соответствии с Приказами МЗ РФ. Проведенные авторами опросы показали, что чем старше ребенок, тем реже родители ведут Дневник. Препятствием отмечают нехватку времени и указывают на необходимость электронного формата или приложения. Дисциплина и своевременность профилактических осмотров и плановых вакцинаций, а также соблюдение режима дня и рационального питания может поддерживаться за счет Дневника.

В рамках процесса цифровизации системы здравоохранения происходит сокращение использования бумажных носителей информации. Компактная форма Дневника позволяет вместить полный объем сведений, востребованных как медицинским персоналом, так и родителями. Предусмотрена возможность последующей цифровизации документа.

Необходимость воспитания у законных представителей дисциплины и ответственности в плане медицинской профилактики у детей (своевременное прохождение профилактических осмотров, вакцинация по Национальному календарю, соблюдение двигательного режима и режима дня, а также рационального питания в соответствии с возрастом ребенка и др.) не вызывает сомнения [4].

ВЫВОДЫ

Удовлетворенность форматом, содержанием и оформлением Дневника выразили 96–100% пользователей — законных представителей.

Кратность заполнения и длительность использования коррелируют с возрастом ребенка.

В то же время исследование на основании анкетирования врачей-педиатров показало, что ведение Дневника родителями ребенка помогает дисциплинировать законных представителей несовершеннолетних и систематизировать их знания и понимание о состоянии ребенка (норма — патология).

Дневник здоровья является комплексным уникальным решением для моделирования и управления здоровьем детей, воспитания здорового образа жизни в будущем на всю дальнейшую взрослую жизнь.

Ведение законными представителями «Дневника здоровья ребенка» повышает их ответственность за здоровье несовершеннолетних.

Дневник является хорошим помощником для родителей и врачей первичного звена. Однако, ввиду наблюдательного исследования, без группы сравнения, достоверных показателей получено мало. В перспективе необходим охват разных возрастных групп детей и разработка новых цифровых форм данного проекта.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарности: Левадновой Марине Ивановне — заведующей отделения физиологии новорожденных ПЦ СПбГПМУ — за помощь в организации анкетирования и Титовой Лике Александровне — выпускающему редактору печатного издания «Дневник здоровья ребенка».

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to Marina Ivanovna Levadneva, Head of the Neonatal Physiology Department at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, for her assistance in organizing the survey, and to Lika Aleksandrovna Titova, Editor-in-Chief of the printed edition of the Diary.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Ревнова М.О. Написание текста — Сахно Л.В., Балаян И.Т., Кузнецова К.А. Сбор и обработка материала — Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Баирова С.В., Давыдова Т.Ю. Обзор литературы — Мишкина Т.В., Полищук Т.В., Емельянова А.В., Кузнецова К.А., Гайдук И.М. Анализ материала — Сахно Л.В., Кол-

тунцева И.В., Баирова С.В., Гайдук И.М., Каприор Е.В. Статистическая обработка — Балаян И.Т., Кузнецова К.А., Сахно Л.В. Утверждение окончательного варианта статьи — Ревнова М.О., Колтунцева И.В., Сахно Л.В. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Research concept and design — Sakhno L.V., Koltuntseva I.V., Revnova M.O. Text writing — Sakhno L.V., Balayan I.T., Kuznetsova K.A. Data collection and processing — Sakhno L.V., Koltuntseva I.V., Bairova S.V., Davydova T.Yu. Literature review — Mishkina T.V., Polischuk T.V., Emelianova A.V., Kuznetsova K.A., Gaiduk I.M. Material analysis — Sakhno L.V., Koltuntseva I.V., Bairova S.V., Gaiduk I.M., Kaprior E.V. Statistical processing — Balayan I.T., Kuznetsova K.A., Sakhno L.V. Approval of the final version of the article — Revnova M.O., Koltuntseva I.V., Sakhno L.V. All authors read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Презентация Дневника здоровья матери и ребенка. Мать и дитя. 2018;14. <https://aig-journal.ru/articles/Prezentaciya-Dnevnika-zdorovya-materi-i-rebenka.html> (дата обращения 19.12.2025).
2. Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Баирова С.В. Дневник здоровья ребенка — поддержка родителей в воспитании ЗОЖ у детей. *Children's medicine of the North-West*. 2021.9(3):102–103.
3. Артемьева А.А. Опыт применения «Дневника здоровья ребенка» матерями новорожденных детей и участковыми врачами педиатрами. Материалы Всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука-2024».

- Под ред. д.м.н., профессора Д.О. Иванова. СПб.; 2024:980–981.
- Кирчанова В.Д., Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Байрова С.В. Факторы, определяющие приверженность к терапии у законных представителей пациентов детского возраста. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(2):93–102. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.39.43.008>.
 - Дневник здоровья ребенка. Под ред. Ревновой М.О. СПб.: СПбГПМУ; 2023.
 - Ревнова М.О., Гайдук И.М., Колтунцева И.В. и др. Основы гигиенического ухода за новорожденными и детьми грудного возраста. СПб.: СПбГПМУ; 2021.
 - Ревнова М.О., Гайдук И.М., Колтунцева И.В. и др. Наблюдение часто болеющих детей в условиях амбулаторного звена здравоохранения. СПб.: СПбГПМУ; 2022.
 - Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Байрова С.В., Каприор Е.В., Полищук Т.В. Основные направления профилактической работы педиатра в амбулаторном звене здравоохранения. СПб.: СПбГПМУ; 2025.
 - Байрова С.В., Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Емельянова А.В., Каприор Е.В. Актуальные подходы к питанию детей, занимающихся спортом. Литературный обзор. *Children's Medicine of the North West*. 2024;12(3):38–48. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.47.40.005>.
 - Сахно Л.В., Байрова С.В., Колтунцева И.В., Гайдук И.М., Ревнова М.О., Мишкина Т.В. и др. Современные тенденции физического развития детей грудного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе. *Педиатр*. 2019;10(4):17–24. <https://doi.org/10.17816/PED10417-24>.
 - Сахно Л.В., Ревнова М.О., Колтунцева И.В. и др. К вопросу о современных стандартах показателей физического развития (длины и массы тела) детей грудного возраста. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(4):331–336.
 - Колтунцева И.В., Сахно Л.В., Байрова С.В., Мишкина Т.В., Ревнова М.О. Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выхаживания). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(6):108–114. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-108-114>.
 - healthy lifestyle in children. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(3):102–103. (In Russ.).
 - Artemyeva A.A. Experience of using the “Child’s Health Diary” by mothers of newborn children and district pediatricians. Materials of the All-Russian Scientific Forum of students with international participation “Student Science-2024”. Edited by D.M.N., Professor D.O. Ivanov. Saint-Petersburg; 2024:980–981. (In Russ.).
 - Kirchanova V.D., Sakhno L.V., Koltuntseva I.V., Bairova S.V. Factors determining adherence to therapy in legal representatives of pediatric patients. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(2):93–102. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.39.43.008>. (In Russ.).
 - Child’s health diary. Edited by Revnova M.O. Saint-Petersburg: St. Petersburg State Medical University; 2023. (In Russ.).
 - Revnova M.O., Gaiduk I.M., Koltuntseva I.V. and others. Fundamentals of hygienic care for newborns and infants. Saint-Petersburg; St. Petersburg State Medical University; 2021. (In Russ.).
 - Revnova M.O., Gaiduk I.M., Koltuntseva I.V. and others. Monitoring of frequently ill children in outpatient healthcare settings. Saint-Petersburg: St. Petersburg State Medical University; 2022. (In Russ.).
 - Sakhno L.V., Koltuntseva I.V., Bairova S.V., Kaprior E.V., Polishchuk T.V. The main directions of preventive work of a pediatrician in outpatient healthcare. Saint-Petersburg: St. Petersburg State Medical University; 2025. (In Russ.).
 - Bairova S.V., Sakhno L.V., Koltuntseva I.V., Yemelyanova A.V., Kaprior E.V. Current approaches to nutrition of children involved in sports. Literary review. *Children's Medicine of the North West*. 2024;12(3):38–48. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.47.40.005>. (In Russ.).
 - Sakhno L.V., Bairova S.V., Koltuntseva I.V., Gaiduk I.M., Revnova M.O., Mishkina T.V. and others. Current trends in the physical development of infants living in the North-Western region. *Pediatrician*. 2019;10(4):17–24. <https://doi.org/10.17816/PED10417-24>. (In Russ.).
 - Sakhno L.V., Revnova M.O., Koltuntseva I.V. and others. On the issue of modern standards of indicators of physical development (length and body weight) of infants. breast cancer. *Mother and child*. 2019;2(4):331–336. (In Russ.).
 - Koltuntseva I.V., Sakhno L.V., Bairova S.V., Mishkina T.V., Revnova M.O. Difficulties in monitoring premature infants in outpatient care facilities (third stage of nursing). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(6):108–114. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-108-114>. (In Russ.).

REFERENCES

ОБ АВТОРАХ

✉ Лариса Викторовна Сахно — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура.
E-mail: lvs_doc@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>; SPIN: 3224-5140

AUTHORS' INFO

✉ Larisa V. Sakhno — Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: lvs_doc@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>; SPIN: 3224-5140

ОБ АВТОРАХ

Мария Олеговна Ревнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: revnoff@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3537-7372>; SPIN: 5474-9268

Инна Викторовна Колтунцева — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: koltunceva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>; SPIN: 8324-5114

Светлана Вадимовна Баирова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: svabar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>; SPIN: 5578-7973

Ирина Михайловна Гайдук — д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: sheveluk@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>; SPIN: 5207-5355

Татьяна Юрьевна Давыдова — ассистент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: tat19683@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-1589-6657>

Екатерина Васильевна Каприор — ассистент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: kaprior07@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5612-5249>; SPIN: 3871-0354

Ирина Тиграновна Балаян — старший лаборант кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: irina.balayan@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1588-9066>; SPIN: 1380-8009

Татьяна Владимировна Мишкина — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: mishkinatatjana@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5498-6061>; SPIN: 3099-8320

Татьяна Владимировна Полищук — ассистент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: pvnc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9965-2783>; SPIN: 4482-7890

Анна Владимировна Емельянова — к.м.н., ассистент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. E-mail: emeljanova.nura@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6123-8168>; SPIN: 1918-2737

Ксения Александровна Кузнецова — студентка 3-го курса педиатрического факультета. E-mail: kceneiy@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5634-0079>

AUTHORS' INFO

Mariya O. Revnova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: revnoff@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3537-7372>; SPIN: 5474-9268

Inna V. Koltuntseva — Cand. Sci. (Med.), Associated professor of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: koltunceva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>; SPIN: 8324-5114

Svetlana V. Bairova — Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: svabar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>; SPIN: 5578-7973

Irina M. Gaiduk — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: sheveluk@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>; SPIN: 5207-5355

Tatyana Yu. Davydova — Assistant of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: tat19683@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-1589-6657>

Ekaterina V. Kaprior — Assistant of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: kaprior07@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5612-5249>; SPIN: 3871-0354

Irina T. Balayan — senior laboratory assistant of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: irina.balayan@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1588-9066>; SPIN: 1380-8009

Tatyana V. Mishkina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: mishkinatatjana@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5498-6061>; SPIN: 3099-8320

Tatyana V. Polischuk — Assistant Professor of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: pvnc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9965-2783>; SPIN: 4482-7890

Anna V. Emelyanova — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of pediatrics named after A.F. Tour. E-mail: emeljanova.nura@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6123-8168>; SPIN: 1918-2737

Ksenia A. Kuznetsova — 3rd year student of the Pediatric Faculty. E-mail: kceneiy@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5634-0079>

УДК 578.834.1+616-036.21+616.3-005.1-089+616.1-018-008+614.8.027.1
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>

МОДЕЛЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 С ОЦЕНКОЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Константин Валерьевич Медведев^{1, 3}, Денис Александрович Гусев^{1, 4},
Всеволод Александрович Цинзерлинг^{1, 4}, Михаил Александрович Протченков^{2, 3},
Артем Леонидович Иванов^{1, 3}, Иван Анатольевич Соловьев^{3, 5},
Николай Юрьевич Коханенко³, Рубен Гарриевич Аванесян^{3, 5},
Карина Ериковна Борта^{1, 3}, Наталья Юрьевна Семенова^{1, 4}

¹ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49, Российская Федерация

² Госпиталь для ветеранов войн, 192048, г. Санкт-Петербург, пр. Елизарова, д. 32, Российская Федерация

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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

⁵ Городская Марининская больница, 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Для цитирования: Медведев К.В., Гусев Д.А., Цинзерлинг В.А., Протченков М.А., Иванов А.Л., Соловьев И.А., Коханенко Н.Ю., Аванесян Р.Г., Борта К.Е., Семенова Н.Ю. Модель риска развития гастродуоденального кровотечения у больных COVID-19 с оценкой морфометрических факторов. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):123–141. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>.

Поступила: 14.01.2026

Одобрена: 04.03.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. В патогенезе геморрагического синдрома при COVID-19 ключевыми моментами являются развитие гепарин-индуцированной коагулопатии и выброс в кровеносное русло провоспалительных факторов. В качестве дополнительного звена рассматривается SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиопатия. В то же время в процессе диагностики возникает необходимость в определении маркеров, способствующих развитию желудочно-кишечного кровотечения. **Цель** — на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования определить основные факторы риска развития желудочно-кишечного кровотечения у больных COVID-19 и проанализировать эффективность методов гемостаза у больных. В исследовании приняли участие 332 пациента с COVID-19 и развившимся желудочно-кишечным кровотечением. **Материалы и методы.** В исследование, проводимое на базах СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», были включены случаи лечения больных COVID-19, осложненного кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. **Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31, CD34, CD68 и рецепторам фактора vWF, выявлена альтерация моноцитарного эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. При создании прогностической модели методом логистической регрессии с построением ROC-кривой установлена корреляционная связь между развитием желудочно-кишечного кровотечения и показателями коагулограммы, степенью поражения легочной паренхимы, нарушениями ритма сердца в анамнезе и способом обеспечения функции внешнего дыхания ($p < 0,05$). На основании модели, построенной путем бинарной логистической регрессии, создана прогностическая шкала риска развития гастродуоденального кровотечения у пациентов с COVID-19. Чувствительность метода составила 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%. **Выводы.** Увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты. Шкала риска развития гастродуоденальных кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистой у больных с COVID-19 является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно прогнозировать геморрагические события.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечное кровотечение, эндоскопический гемостаз, факторы риска, эндотелиопатия

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

✉ Медведев Константин Валерьевич. E-mail: meddoc76@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>

MODEL FOR ASSESSING THE RISK OF GASTRODUODENAL BLEEDING IN COVID-19 PATIENTS WITH EVALUATION OF MORPHOMETRIC FACTORS

Konstantin V. Medvedev^{1, 3}, Denis A. Gusev^{1, 4}, Vsevolod A. Zinserling^{1, 4}, Mikhail A. Protchenkov^{2, 3}, Artyom L. Ivanov^{1, 3}, Ivan A. Solovyov^{3, 5}, Nicolay Yu. Kohanenko³, Ruben G. Avanesyan^{3, 5}, Karina E. Borta^{1, 3}, Natalya Yu. Semenova^{1, 4}

¹ S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, 49 Piskarevskiy ave., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

² Hospital for War Veterans, 32 Elisarov ave., Saint Petersburg, 192048, Russian Federation

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

⁴ Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratov str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

⁵ City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny ave., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation

For citation: Medvedev K.V., Gusev D.A., Zinserling V.A., Protchenkov M.A., Ivanov A.L., Solovyov I.A., Kohanenko N.Yu., Avanesyan R.G., Borta K.E., Semenova N.Yu. Model for assessing the risk of gastroduodenal bleeding in COVID-19 patients with evaluation of morphometric factors. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):123–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>.

Received: 14.01.2026

Revised: 04.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. In the pathogenesis of the hemorrhagic syndrome in COVID-19, the key points are the development of heparin-induced coagulopathy and the release of pro-inflammatory factors into the bloodstream. SARS-CoV-2-associated endotheliopathy is also considered an additional link. At the same time, the diagnostic process requires the identification of markers that contribute to the development of gastrointestinal bleeding. The aim is to determine the main risk factors for gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients based on a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination and to analyze the effectiveness of hemostasis methods in patients with gastroduodenal bleeding. The study involved 332 patients with COVID-19 and developed gastrointestinal bleeding. **Materials and methods.** The study conducted at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital and the Mariinsky City Hospital included cases of COVID-19 patients with upper gastrointestinal tract bleeding. **Results.** An immunohistochemical investigation using monoclonal antibodies to CD31, CD34, CD68 and vWF receptors revealed an alteration of the endothelial monolayer, contributing to the occurrence of a hemorrhagic event. When creating a prognostic model using logistic regression with the ROC-curve construction, a correlation was established between the development of gastrointestinal bleeding and coagulogram indicators, the degree of lung parenchymal involvement, history of cardiac rhythm disorders, and the method of providing respiratory support ($p < 0.05$). Based on a model constructed by binary logistic regression, a prognostic risk scale for the development of gastroduodenal bleeding in patients with COVID-19 was created. The sensitivity of the method was 64.3%, specificity 72.1%, accuracy 68%. **Conclusion.** An increase in the frequency of gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients is directly related to the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 on endotheliocytes. The risk scale for the development of gastroduodenal bleeding from erosive and ulcerative mucosal defects in patients with COVID-19 is a highly informative method that allows to predict hemorrhagic events in a timely manner.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, risk factors, endotheliopathy

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

✉ Konstantin V. Medvedev. E-mail: meddoc76@yandex.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что пандемия COVID-19 официально завершена и COVID-19 занял свое место в ряду сезонных респираторных инфекций, SARS-CoV-2-индуцированные осложнения по-прежнему остаются проблемой современной медицины. Заболевание сопряжено с высокой летальностью, особенно у пожилых пациентов, имеющих комплексную сопутствующую патологию. Патогенез COVID-19 достаточно хорошо изучен. На начальном этапе заражения происходит проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), эпителии верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника [1, 2]. Основным звеном развития патологического процесса является панваскулит капилляров легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием системного капиллярно-альвеолита и/или гастроэнтероколита [3, 4]. Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение эндотелия сосудов с развитием эндотелиита [3, 5].

Предположительно, эндотелиит, вызванный SARS-CoV-2, приводит к повреждению сосудистой стенки и способствует развитию кровотечения [6], особенно у пациентов с исходно скомпрометированным эндотелием вследствие других заболеваний. Так, сердечно-сосудистые заболевания приводят к эндотелиальной дисфункции, которая сопровождается нарушением целостности гликокаликса, повышению проницаемости эндотелия и апоптозу эндотелиоцитов с формированием дефектов в монослое [7, 8]. Патогенез формирования дисфункции эндотелия на молекулярном уровне происходит путем взаимодействия рецептор–лиганд в зависимости от типа рецептора. Специфичность антигенов рецептора определяет уникальность клеточных изменений. CD31-рецепторы, экспрессируемые на поверхности эндотелиоцитов, не только способствуют роллингу лимфоцитов по поверхности эндотелия и проникновению его в межэндотелиальные щели, но и инициируют каскад внутриклеточных процессов, при помощи которых выделяются цитокины, повышается содержание внутриклеточного кальция и запускается процесс апоптоза эндотелиоцитов, что приводит к раневому дефекту сосудистой стенки [9].

Прогноз COVID-19 нередко связан именно с внелегочными осложнениями. В структуре геморрагических осложнений COVID-19

желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место [10, 11]. Более высокая экспрессия АПФ2 в желудочно-кишечном тракте по сравнению с таковой в дыхательных путях (в 100 раз выше) обуславливает большее количество внелегочных осложнений у больных COVID-19, среди которых преобладают геморрагические [12]. Частота их возникновения колеблется по данным различных исследователей от 3,0 до 31,1% [13, 14]. Особую группу составляют пациенты, у которых на фоне ранее выполненного эндоскопического гемостаза и проводимой терапии ингибиторами протонной помпы возник рецидив кровотечения. По данным литературы, частота рецидивов ЖКК у больных COVID-19 составляет от 11,3 до 14,0% [15, 16].

Повышенная летальность наблюдается у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с клиническими проявлениями желудочно-кишечного кровотечения и составляет от 3,1 до 63,2% [17–20].

Однако до настоящего времени нет комплексного патогенетического анализа причин развития ЖКК у больных COVID-19 с учетом клинико-морфологической и иммуногистохимической (ИГХ) характеристик, в ключе развития SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить основные факторы риска развития гастродуоденального кровотечения у больных COVID-19 с оценкой эффективности методов гемостаза. Установить роль фактора SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии в развитии ЖКК при помощи ИГХ-исследования с детекцией эндотелиальных клеток и морфометрической оценкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Были включены случаи лечения больных COVID-19, осложненного ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКК_{COVID}).

Всем больным осуществлялся забор парных мазков из носоглотки и ротоглотки. Диагноз COVID-19 подтверждался посредством проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В результате анализа данных клинико-лабораторных и инструментальных методов

исследований оценивались факторы, которые могли являться предикторами риска развития ЖКК. При аналитическом этапе исследования, в ключе развития ЖКК_{COV}, проводилось морфологическое и ИГХ-исследование с моноклональными антителами в свете триггерного механизма развития эндотелиопатии с последующей детекцией эндотелиальных клеток с количественной и качественной оценкой при морфометрии.

При сборе анамнеза наиболее значимыми были сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести состояния пациентов определялась по шкале NEWS, оценивались выраженность дыхательной недостаточности (ДН), способ обеспечения функции внешнего дыхания. Из лабораторных методов оценивались показатели, которые могли свидетельствовать о коагуляционных расстройствах: уровень тромбоцитов, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер. Всем больным выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК), как наиболее информативный метод определения объема вирусного поражения легочной паренхимы. Визуализация и способы воздействия на источник кровотечения из верхних отделов ЖКТ осуществлялся при помощи эндоскопических методик. На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 инфекционных отделений обоих стационаров, был разработан и применен способ прогнозирования риска развития кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024 г.)¹ [21].

Числовые характеристики количественных переменных предусматривали расчет средних значений ($\bar{x}$), стандартного отклонения (σ) и дисперсии (σ^2). Анализ факторов, оказывающих возможное влияние на развитие ЖКК, проводился путем построения прогностической модели методом логистической регрес-

сии, прямым способом включения факторов с расчетом критерия Вальда (W), с учетом значимости критерия $p < 0,05$. Для каждого фактора рассчитывалась экспонента (λ), выражаемая в числе Эйлера. Связь категоризованных переменных изучали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистические расчеты выполнялись в программе IBM SPSS Statistics v. 23. Анализ качества (AUC) построенных моделей выполнен с помощью ROC-кривой.

Микроскопические препараты из аутопсийного материала окрашивались гематоксилином–эозином и по Маллори. Проводилось ИГХ-исследование с моноклональными антителами, у больных ЖКК_{COV}, к рецепторам CD31 (JC70, Cell marque), CD34 (QBend 10, Dako), CD68 (KP-1, Cell marque), фактору фон Виллебранда (vWF, Polyclonal, Dako) и SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody, 1A9, Genetex). Для оценки клеточной инфильтрации и альтеративных изменений с детекцией клеток и компьютерной морфометрической оценкой в зоне деструкции сосудистой стенки проведен сравнительный анализ с контрольными группами больных с гастроуденальными кровотечениями — гриппом A/H1N1 (swine influenza) (ЖКК_{INF}) и без инфекционной патологии (without infection) (ЖКК_W).

Морфологические исследования проводились на микроскопе OLYMPUS CX 43 (Olympus, Япония) при ув. $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ со сканированием препаратов на сканере Kfbio MagScanner KF-PRO-400 с созданием архива изображений.

Анализ полученных данных и обработка результатов аналитического этапа исследования проводилась с помощью пакета программ STATISTICA for Windows 10 и лицензированной программы Biostat. Статистический уровень значимости $p < 0,05$ рассчитывали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (U). Морфометрия проведена с использованием автоматизированного программного обеспечения K-Viewer.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период с апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. проходили лечение 332 пациента с COVID-19, у которых развилось ЖКК: из них 115 больных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» 217 пациентов. По гендерному признаку пациенты разделились следующим образом: 166 мужчин (50%) и 166 женщин (50%).

¹ Медведев К.В., Александрова Ю.А., Карпова Р.А., Русанов Д.С., Протченков М.А., Гусев Д.А. Способ прогнозирования риска развития кровотечений у больных с новой коронавирусной инфекцией. Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024 г. Патентообладатель: ФГБОУ ВО СПб-ГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ. А61В5/00, G16H 50/30 Заявлено 2023.07.28; Опубликовано 2024.06.11. Бюл. № 2024-06.

Возрастную категорию больных определяли согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения от 2024 г. Средний возраст составил $\bar{x}=64,34\pm16,74$ года; $\sigma^2=281,26$. В основном преобладали пациенты старшего возраста. Больные поступали в стационар преимущественно в первую неделю болезни ($\bar{x}=8,3\pm8,8$; $\sigma^2=77,8$).

У всех больных наблюдали сопутствующие заболевания. При этом у большинства имело место сочетание 2 и более заболеваний (табл. 1).

При поступлении в стационар в соответствии с клиническими рекомендациями всем пациентам проводилась оценка тяжести состояния по балльной шкале NEWS. В основном наблюдались пациенты, набравшие более 4 баллов, что свидетельствовало о нестабильности состояния. Степень дыхательной недостаточности была сопоставима с тяжестью состояния пациентов по шкале NEWS, которая в свою очередь коррелировала с объемом поражения легочной паренхимы, выявленной при спиральной компьютерной

Таблица 1

Структура сопутствующих заболеваний у больных с желудочно-кишечными кровотечениями

Table 1

The structure of concomitant diseases in patients with digestive hemorrhage

Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases	ЖКК _{COV} / GIB _{COV} , n=332
Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз / Coronary heart disease: atherosclerotic cardiosclerosis	189 (56,9%)
Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз / Coronary heart disease: post-infarction cardiosclerosis	37 (11,1%)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	195 (58,7%)
Фибрилляция предсердий и другие формы аритмий / Atrial fibrillation and other forms of arrhythmia	48 (14,5%)
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	84 (25,3%)
Сосудистая патология головного мозга / Vascular pathology of the brain	125 (37,7%)
Диффузно-узловое поражение щитовидной железы / Diffuse-nodular thyroiditis	23 (6,9%)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	19 (5,7%)
Бронхиальная астма / Bronchial asthma	14 (4,2%)
Туберкулез легких в анамнезе (ремиссия) / History of pulmonary tuberculosis (remission)	3 (0,9%)
Перенесенные операции на желудке (в анамнезе) / Previous stomach surgeries (in the medical history)	17 (5,1%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки / Gastric and duodenal ulcers	28 (8,4%)
Желчнокаменная болезнь / Cholelithiasis	60 (18,1%)
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	42 (12,7%)
Сахарный диабет 1-го типа / Insulin-dependant diabetes	7 (2,1%)
Сахарный диабет 2-го типа / Non-insulin dependent diabetes	70 (21,1%)
Хроническая почечная недостаточность, 3–4 стадия / Chronic renal failure, stage 3–4	32 (2,6%)
Хроническая почечная недостаточность, 5 стадия / Chronic renal failure, stage 5	27 (9,6%)
Хронический вирусный гепатит В / Chronic viral hepatitis B	7 (2,1%)
Хронический вирусный гепатит С / Chronic viral hepatitis C	7 (2,1%)
Цирроз печени / Cirrhosis of the liver	28 (8,4%)
ВИЧ-инфекция / HIV infection	6 (1,8%)
Ожирение / Obesity	97 (29,2%)
Беременность / Pregnancy	10 (3,0%)

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ЖКК_{COV} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с COVID-19.

Note: HIV — human immunodeficiency virus; GIB_{COV} — gastrointestinal bleeding, associated with COVID-19.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

томографии (СКТ) органов грудной клетки. Клинико-инструментальные показатели респираторных расстройств отразились в соответствующих режимах респираторной поддержки. В основном пациенты ЖКК_{COV} нуждались в протезировании функции внешнего дыхания (табл. 2).

В клиническом анализе крови в подавляющем числе случаев была выявлена тромбоцитопения — у 153 (46,1%) больных, а у 35 (10,5%) больных наблюдался тромбоцитоз, тромбоциты в N — 144 (43,4%). Наряду с этим в коагулограмме преобладающего большинства больных была отмечена нормокоагуляция —

у 283, что составило 85,2%. По уровню АЧТВ в большинстве случаев наблюдался вариант нормы — у 201 (60,5%), увеличение — у 116 (34,9%), снижение — у 15 (4,5%) пациентов. По уровню фибриногена отмечалась разнонаправленная динамика, свидетельствующая о воспалительных процессах, статистически значимой гипофибриногемии не выявлено. Наряду с лабораторными признаками, свидетельствующими о склонности к геморрагическим событиям, выявлены лабораторные маркеры, характерные для тромбообразования. В преобладающем большинстве случаев установлено повышение уровня D-димера.

Таблица 2

Клинико-инструментальные показатели тяжести состояния и респираторных расстройств больных желудочно-кишечными кровотечениями (n=332)

Table 2

Clinical and instrumental indicators of the severity of the condition and respiratory disorders in patients with digestive hemorrhage (n=332)

Шкала NEWS / NEWS scale	Баллы / Scores	Категоризованные показатели представлены в абсолютных числах (%) / Categorized indicators are presented in absolute numbers (%)
	1–3	143 (43,1%)
	4–6	101 (30,4%)
	>7	78 (23,5%)
Степень дыхательной недостаточности по Анохину А.Н., 1974 г. / Degree of respiratory depression, Anokhin A.N., 1974		
Степень / Degree	0–I	190 (57,2%)
	II	74 (22,3%)
	III	68 (20,5%)
Объем поражения легочной паренхимы по КТ ОГК (BMP по лечению COVID-19 Версии 1 (29.01.2020) — Версия 17 (14.12.2022)) / Volume of lung parenchyma damage on CT of the chest (TMR on the treatment of COVID-19 Version 1 (29.01.2020) — Version 17 (14.12.2022))		
Объем поражения легких по КТ / Volume of lung damage according to CT	КТ 0–1 / CT 0–1	132 (39,8%)
	КТ 2 / CT 2	83 (25%)
	КТ 3 / CT 3	58 (17,5%)
	КТ 4 / CT 4	59 (17,8%)
Способ обеспечения функции внешнего дыхания / A way to ensure the function of external respiration		
Самостоятельное дыхание / Independent breathing		117 (35,2%)
ВПО / High-flow oxygen		61 (18,4%)
НИВЛ / NIV		38 (11,5%)
ИВЛ / ALV		109 (32,8%)
ЭКМО / EMO		7 (2,1%)

Примечание: BMP — временные методические рекомендации; ВПО — высокопоточная оксигенация; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ОГК — органы грудной клетки; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; NEWS — протокол оценки тяжести состояния пациента.

Note: TMR — temporary methodological guidelines; ALV — artificial lung ventilation; CT — computed tomography; NIV — non-invasive ventilation; EMO — extracorporeal membrane oxygenation, NEWS — National Early Warning Score.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели больных желудочно-кишечными кровотечениями (n=332)

Table 3

Clinical and laboratory indicators of patients with digestive hemorrhage (n=332)

Характеристики / Specifications	Категорированные показатели представлены в абсолютных числах (%), непрерывные — как $\bar{x} \pm \sigma$; σ^2 / Categorical indicators are presented in absolute numbers (%), and continuous indicators are presented as $\bar{x} \pm \sigma$; σ^2
Тромбоциты / PLT (N=180–400x10 ⁹)	219,1±141,4; 20005,5
МНО / INR (N=0,8–1,2)	1,43±1,01; 1,13
АЧТВ (N=24–35 с) / APPT (N=24–35 s)	41,9±29,9; 899,4
Фибриноген (N=2–4 г) / Fibrinogen (N=2–4 g)	4,81±1,95; 3,81
D-димер (N=0–810 нг/мл) / D-dimer (N=0–810 ng/ml)	2017,8±2578,9; 6651153,9
Наличие сепсиса / The presence of sepsis	62 (18,7%)

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; PLT — тромбоциты.

Note: APPT — Activated Partial Thromboplastin Time; INR — International Normalized Ratio; PLT — Platelets.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

По септическим протоколам проходили лечение 62 (18,7%) пациента. Результаты средних величин и частоты встречаемости возможных клинико-лабораторных факторов риска ЖКК_{COV} представлены в табл. 3.

Визуализацию источника ЖКК и его интенсивность осуществляли при помощи фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). В преобладающем проценте случаев были острые или хронические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (рис. 1).

В дальнейшем для анализа клинической характеристики, эффективности методов гемостаза и исследования патогенетического механизма на молекулярно-клеточном уровне была выделена группа, состоящая из 173 (52,1%) больных с гастродуоденальным кровотечением из язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК).

По интенсивности кровотечения в основном наблюдалось неактивное кровотечение (рис. 2).

При эндоскопических методах остановки гастродуоденального кровотечения в основном применяли комбинированные методики. В зависимости от способа гемостаза и его эффективности больные распределились следующим образом (рис. 3).

При гастродуоденальных язвенных кровотечениях у больных COVID-19 рецидив ЖКК возник в 16,8% случаев (рис. 4).

Степень тяжести кровопотери определялась согласно классификации А.И. Горбашко (1974): кровопотеря средней степени тяжести наблюдалась у 67 (38,7%), легкая кровопотеря была отмечена у 57 (32,9%), тяжелая кровопотеря — у 49 (28,3%) больных.

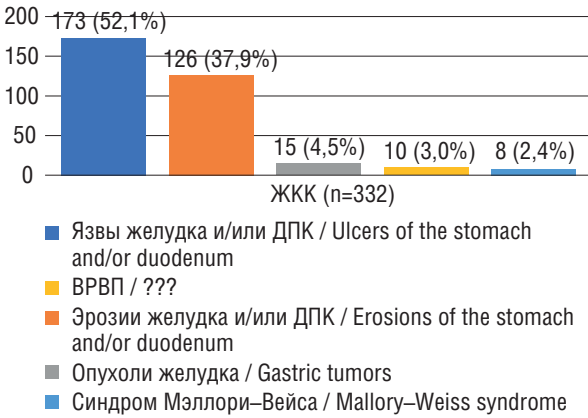


Рис. 1. Источник кровотечения по данным фиброгастродуоденоскопии у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК): ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода; ДПК — двенадцатиперстная кишка (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 1. Source of bleeding according to fibrogastroduodenoscopy in patients with gastrointestinal bleeding (GIB): EVS — Esophageal Variceal Syndrome; DU — Duodenum (the figure is prepared by the authors using their own data)

летальность составила 37,9%. Наибольший процент летальных исходов наблюдался в старшей возрастной группе — 62,7%. Средний возраст умерших пациентов составил $\bar{x} = 68,2 \pm 17,6$; $\sigma^2 = 311,1$.

Причиной летальных исходов была нарастающая полиорганная недостаточность,

респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений

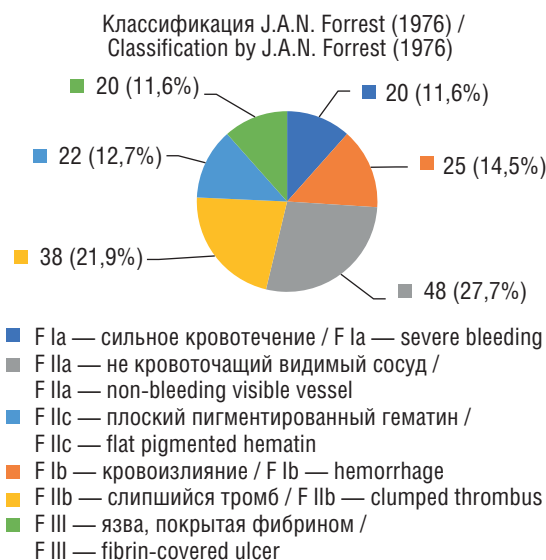


Рис. 2. Распределение больных с желудочно-кишечными кровотечениями в зависимости от интенсивности кровотечения из язвенных дефектов верхних отделов желудочно-кишечного тракта (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 2. Distribution of patients with digestive hemorrhage based on the intensity of bleeding from upper gastrointestinal ulcerative defects (the figure is prepared by the authors using their own data)

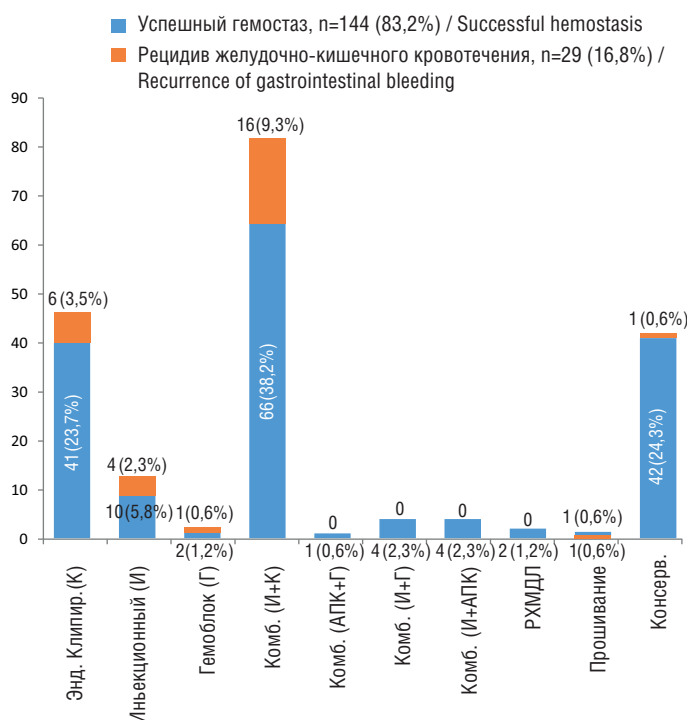


Рис. 3. Распределение больных с желудочно-кишечными кровотечениями в зависимости от способа гемостаза и его эффективности, n=173: РХМДЛ — рентгенохирургические методы диагностики и лечения (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 3. Distribution of patients with digestive hemorrhage based on the method of hemostasis and its effectiveness, n=173 (the figure is prepared by the authors using their own data)

был проведен корреляционный анализ между основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями пациентов с ЖКК. В матрицу параметров, которые могли влиять на риск геморрагических осложнений, было включено 27 факторов в случайном порядке. Выяснилось, что с достоверностью $p < 0,05$, показателями, влияющими на развитие ЖКК у пациентов COVID-19, являются: уровень АЧТВ ($\lambda=1,02$) и D-димера ($\lambda=1,525$), степень поражения легочной паренхимы по данным КТ ($\lambda=1,427$), нарушение ритма сердца в анамнезе ($\lambda=2,567$), способ обеспечения функции внешнего дыхания ($\lambda=0,457$) (табл. 4).

Согласно табл. 4, общая статистическая значимость модели составила 95% ($p < 0,05$).

На основании 5 выявленных регрессов проведен анализ путем построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчетом критерия Вальда при помощи программы IBM SPSS 21.0. При анализе качества модели, выполненного с помощью ROC-кривой, выяснилось, что $AUC=0,78$. Данный факт говорит о хорошей способности представленной модели прогнозировать наступление ЖКК (рис. 5).

Чувствительность составила 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%.

На основании полученных данных создана прогностическая шкала риска развития гастродуоденального кровотечения из верхних

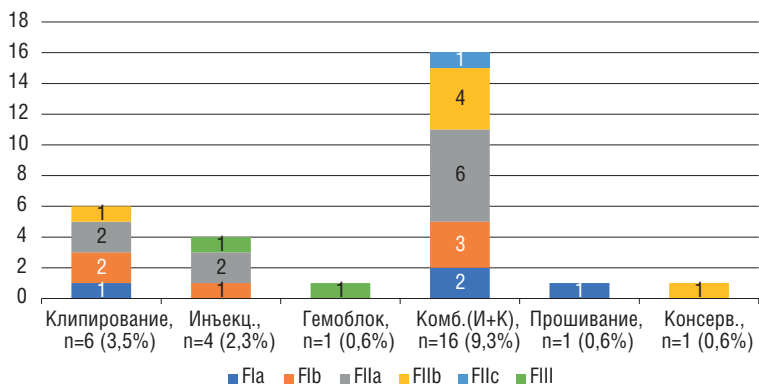


Рис. 4. Случаи рецидива желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 с язвенным поражением гастро-дуоденальной зоны в зависимости от вида гемостаза и интенсивности кровотечения, n=29 (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 4. Cases of recurrent digestive hemorrhage in COVID-19 patients with gastroduodenal ulceration, depending on the type of hemostasis and the intensity of bleeding, n=29 (the figure is prepared by the authors using their own data)

Таблица 4

Предикторы развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19, включенные в окончательную логистическую регрессию модели, и их характеристики

Table 4

Predictors of gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients included in the final logistic regression model and their characteristics

Предикторы / Predictors	Значение χ^2 W / The value of χ^2 W	Число степеней свободы (degrees of freedom) / Number of degrees of freedom (degrees of freedom)	Коэффициенты модели / Coefficients of the model	Уровень значимости p / Significance level p
АЧТВ / APPT	11,08	1	0,02	0,001
D-димер / D-dimer	15,31	1	0,42	0,0001
ИВЛ / ALV	4,70	1	-0,78	0,030
КТ / CT	7,72	1	0,36	0,005
Аритмия / Arrhythmia	4,79	1	0,94	0,029
Константа / The constant	26,65	5	-2,53	0,000

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография; χ^2 — Хи-квадрат.

Note: APPT — activated partial thromboplastin time; ALV — artificial lung ventilation; CT — computed tomography; NIV — non-invasive ventilation; CT — computed tomography, χ^2 — chi square test.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

отделов ЖКТ у пациентов с COVID-19 (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024 г.).

Подсчет результатов протокола основывается на сумме баллов каждого из значений предикторов. При сумме баллов менее 5 диагностируют низкий риск развития ЖКК, при сумме баллов от 5 до 7 — умеренный риск развития кровотечения, при сумме баллов 8 и более — высокий риск развития ЖКК (табл. 5).

Заявляемый способ позволяет оценить риск развития кровотечения из верхних отде-

лов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19. Он может быть использован для динамического наблюдения на разных этапах течения коронавирусной инфекции и способствует не только прогнозированию, но и позволяет предупредить развитие кровотечения путем своевременной коррективки лечебно-диагностических мероприятий. Предлагаемый способ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его перспективным для применения в клинической практике.

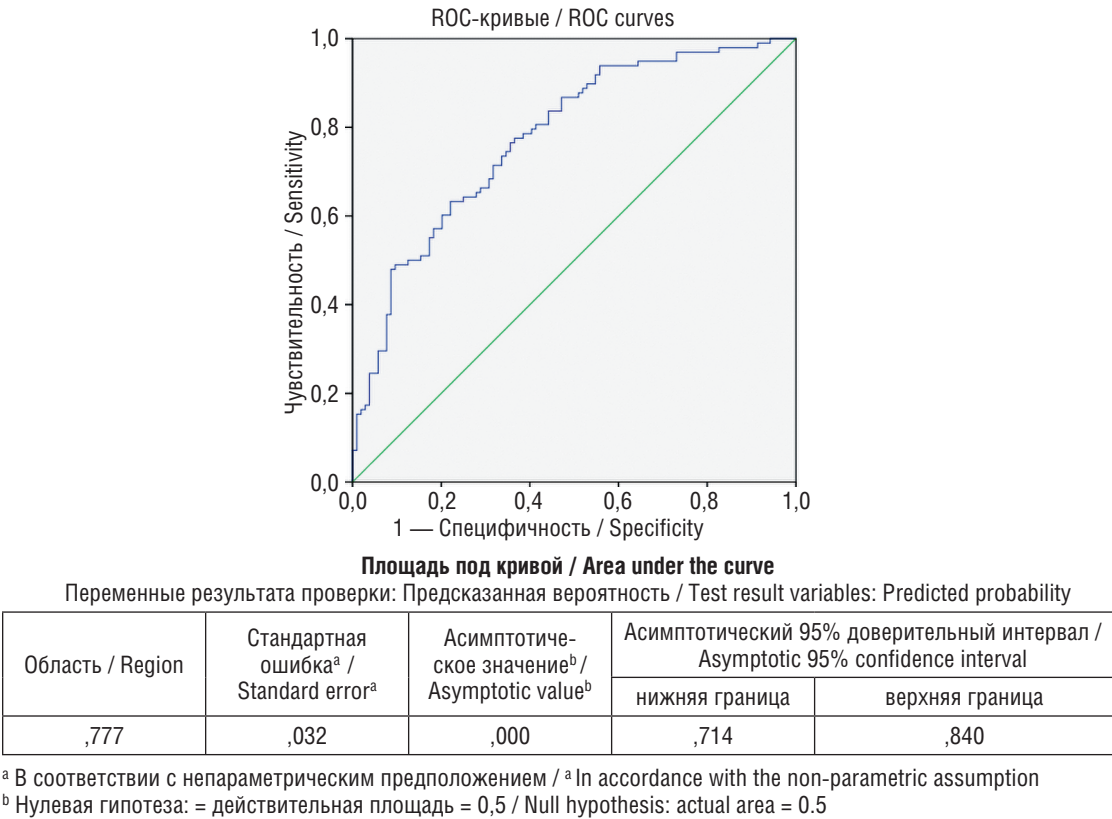


Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 5. ROC curve of the predictive model for the risk of gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients (the figure is prepared by the authors using their own data)

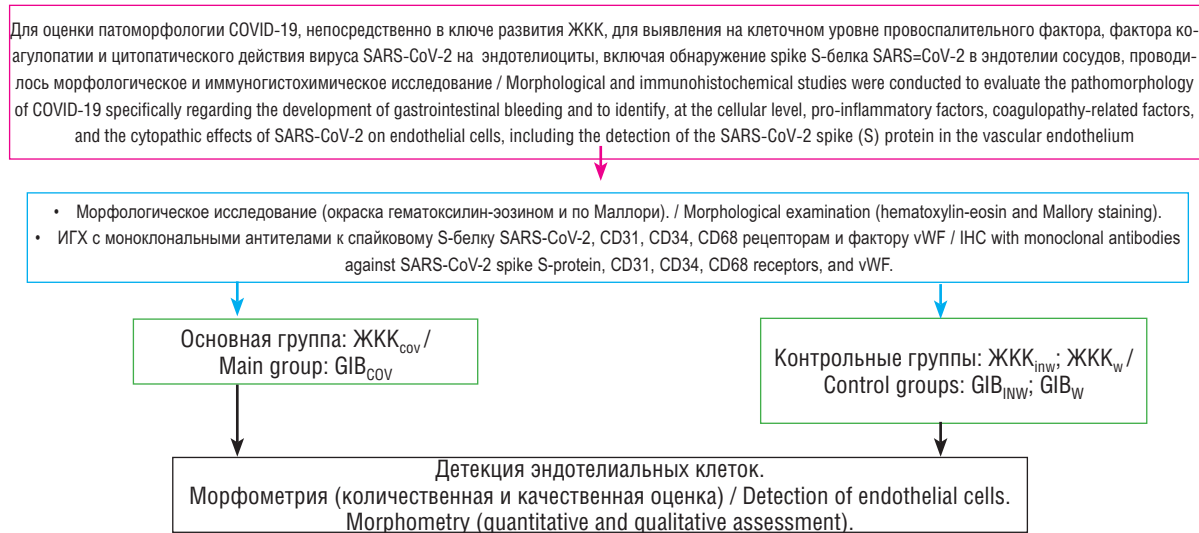


Рис. 6. Схема аналитического этапа исследования: ИГХ — иммуногистохимия, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКК_{COV} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с COVID-19, ЖКК_{INF} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с гриппом АН1N1 (свиной грипп), ЖКК_W — желудочно-кишечное кровотечение без инфекционной патологии (здесь и далее на рисунках) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 6. Diagram of the analytical stage of the study: IHC — immunohistochemistry, GIB — gastrointestinal bleeding, GIB_{COV} — gastrointestinal bleeding, associated with Covid-19, GIB_{INF} — gastrointestinal bleeding, associated with AH1N1 influenza (swine influenza), GIB_W — gastrointestinal bleeding without infection (here and further in the figures) (the figure is prepared by the authors using their own data)

Таблица 5

Протокол оценки риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19

Table 5

Protocol for assessing the risk of digestive hemorrhage in patients with COVID-19

Предиктор / Predictor	Значения предиктора / Predictor values	Баллы / Scores
Объем поражения легочной паренхимы по КТ / Volume of lung parenchyma damage on CT	КТ 0 / CT 0	0
	КТ 1 / CT 1	1
	КТ 2 / CT 2	2
	КТ 3 / CT 3	3
	КТ 4 / CT 4	4
Проведение респираторной поддержки / Conducting respiratory support	отсутствует / absent	0
	НИВЛ / NIV	1
	ИВЛ / ALV	2
Уровень D-димера (нг/мл) / D-dimer level (ng/ml)	< 400	0
	400–1000	1
	1000–1500	2
	>1500	3
Уровень АЧТВ (с) / APTT level (s)	≤35	0
	>35	1
Нарушение сердечного ритма / Cardiac arrhythmia	отсутствует / absent	0
	есть / available	1
Интерпретация суммы баллов / Interpretation of the score amount		
<5 баллов (низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения) / <5 points (low risk of digestive hemorrhage developing)	5–7 баллов (умеренный риск развития желудочно-кишечного кровотечения) / 5 to 7 points (moderate risk of digestive hemorrhage developing)	≥ 8 (высокий риск развития желудочно-кишечного кровотечения) / ≥ 8 (high risk of digestive hemorrhage developing)

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких.

Note: APTT — activated partial thromboplastin time; ALV — artificial lung ventilation; CT — computed tomography; NIV — non-invasive ventilation.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

Аналитический этап исследования проводился для оценки патоморфологии COVID-19 в ключе развития ЖКК, схема представлена на рис. 6.

На начальном этапе морфологическое исследование осуществлялось с применением стандартных методик. Материалом для исследования являлись участки ткани желудка и/или ДПК в месте предполагаемого источника кровотечения. Окрашивание по Маллори позволило заметить начальные явления формирующегося фиброза, в виде скоплений коллагеновых волокон. Обращали на себя внимание повышенное скопление эритроцитов и нейтрофильная инфильтрация ткани (рис. 7, а). При окраске гематоксилин-эозином определялся васкулит и диапедезные кровоизлияния (рис. 7, б).

При ИГХ-исследовании использовали моноклональные антитела к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody) и фак-

тору фон Виллебранда (vWF), обладающие аффинностью к одному эпитопу клетки или вируса для оценки факторов триггерного механизма, приводящего к развитию COVID-19-ассоциированного ЖКК. Во всех группах наблюдали выраженные альтеративные изменения сосудистого русла. Помимо тромбоза определяли васкулит, десквамацию эндотелия. В большинстве случаев периваскулярно отмечали неравномерную лимфоцитарную (CD3+, CD8+) инфильтрацию, определялись скопления CD68+ макрофагов. Повышенная экспрессия vWF свидетельствовала об активации эндотелиоцитов, что способствовало повреждению/дисфункции и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою эндотелия с последующей агрегацией. Выраженные клеточные деструктивные изменения могли способствовать развитию ЖКК при COVID-19. ИГХ-картина свидетельствовала о непосредственном цитопатическом воздействии SARS-CoV-2,

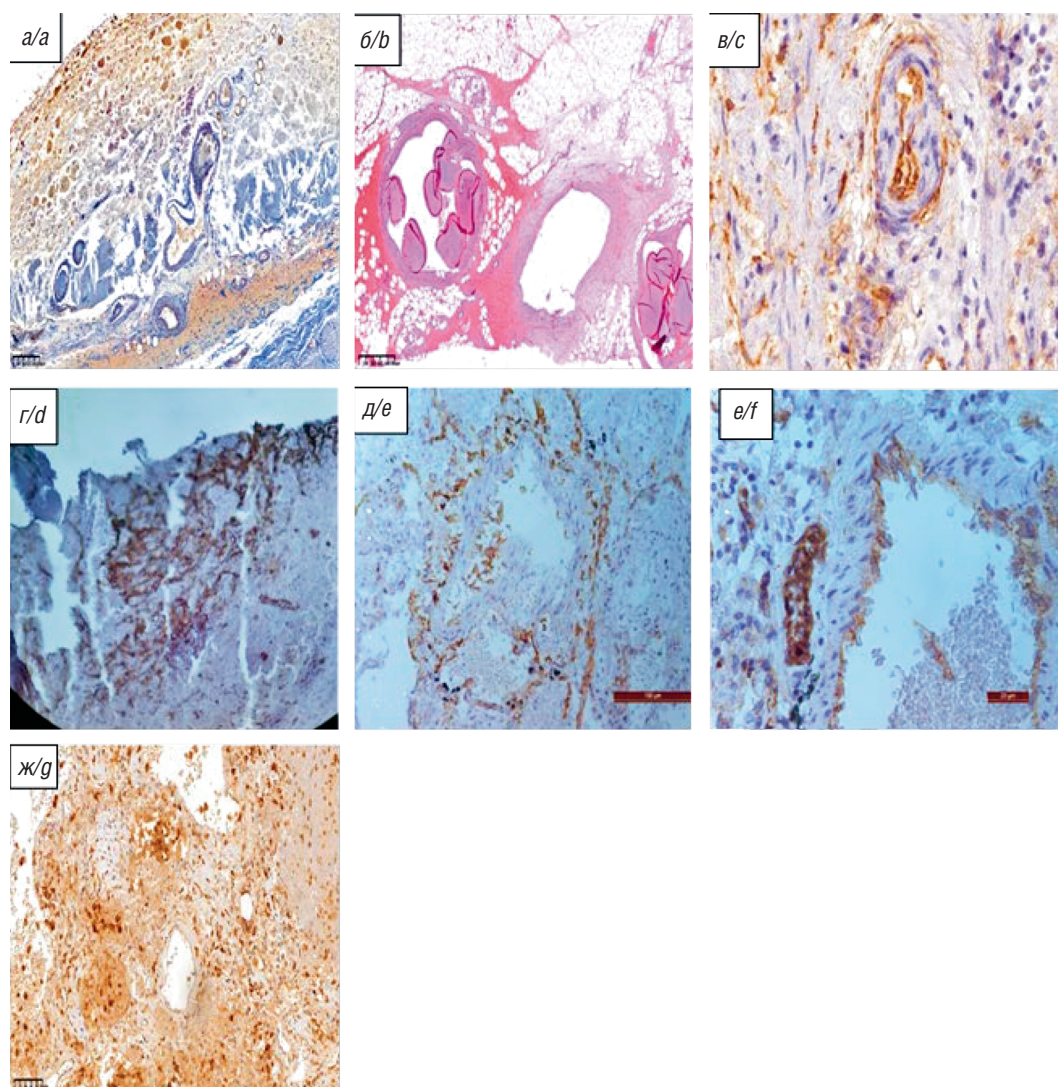


Рис. 7. Микрофото. Окраска препаратов по Маллори, гематоксилин–эозином и иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody) и фактору фон Виллебранда (vWF). *a* — окрашивание препарата стенки двенадцатиперстной кишки, окрашивание по Маллори. Исходное увеличение $\times 100$; *b* — препарат мягких тканей забрюшинной клетчатки больной COVID-19 со спонтанным ретроперитонеальным кровотечением из веточки *arteria ileocolica*, остановленным при помощи рентгенохирургических методов диагностики и лечения, окрашивание гематоксилин–эозином. Исходное увеличение $\times 40$; *в* — иммуногистохимическое исследование с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody). Исходное увеличение $\times 200$; *г* — иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD31-рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. Исходное увеличение $\times 100$; *д* — иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD34-рецепторам. Исходное увеличение $\times 100$; *е* — иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к vWF. Исходное увеличение $\times 200$; *ж* — иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к CD68. Исходное увеличение $\times 200$ (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 7. Micrographs. Mallory staining, hematoxylin–eosin staining, and immunohistochemical staining with monoclonal antibodies to CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody), and von Willebrand factor (vWF). *a* — mallory staining of the duodenal wall. Original magnification $\times 100$; *b* — soft tissue preparation of the retroperitoneal tissue of a patient with COVID-19 and spontaneous retroperitoneal bleeding from the *arteria ileocolica*, which was stopped using the X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, stained with hematoxylin and eosin. Original magnification $\times 40$; *c* — immunohistochemical study with antibodies to SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody). Original magnification $\times 200$; *d* — immunohistochemical study with monoclonal antibodies to CD31 receptors expressed on the surface of endothelial cells. Original magnification $\times 100$; *e* — immunohistochemical study with monoclonal antibodies to CD34 receptors. Original magnification $\times 100$; *f* — immunohistochemical reaction with monoclonal antibodies to vWF. Original magnification $\times 200$ magnification; *g* — immunohistochemical reaction with monoclonal antibodies to CD68. Original magnification $\times 200$ magnification (the figure is prepared by the authors using their own data).

определяющем ремоделирование сосудистой стенки. Эндотелий сосудов, в том числе десквамированный, был положителен при иммуногистохимическом исследовании с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody), что свидетельствовало о наличии спайкового S-белка SARS-CoV-2 на ACE2 рецепторах эндотелиальных клеток (рис. 7, в). Молекула рецептора CD31 играет роль механосенсора, стабилизируя при этом структуру эндотелиальных клеток, принимает участие в трансмиграции лейкоцитов, моноцитов, ангиогенезе, активации интегринов. При ИГХ с моноклональными антителами к CD31-рецепторам эндотелиоцитов в просвете сосудов из устья геморрагий выявлен множественный десквамированный эндотелий, представленный в виде эндотелиальных тромбов в просвете сосудов и за пределами сосудистой стенки. Местами у сосудистой стенки отсутствовал эндотелиальный слой, что могло привести к деструкции сосудистой стенки и развитию геморрагий при COVID-19 (рис. 7, г). CD34-белок экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов, отвечает за межклеточную адгезию и способствует проницаемости стенки сосуда. ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD34-рецепторам показывает слущенный эндотелий, что сопровождается увеличением числа периваскулярных клеток в адвентиции сосудов (рис. 7, д). Повышенная экспрессия фактора Виллебранда в просвете сосудов является маркером активации и повреждения эндотелия. Вызванное цитокинами или другими медиаторами воспаления повреждение клеточной стенки приводит к выраженным изменениям функции эндотелия и усилению экспрессии молекул адгезии. В норме vWF депонирован в специальных цитоплазматических включениях эндотелиальных клеток — тельцах Вейбеля–Паладе и представляет собой адгезивный протеин, который опосредует начальную адгезию тромбоцитов в месте повреждения стенки сосуда. vWF связывается с тромбоцитами и обеспечивает их агрегацию. Сверхкрупные мультимеры vWF, фиксированные к поверхности эндотелиальных клеток и/или субэндотелиальных структур переходят из глобулярной в нитевидную конформацию и приобретают высокую степень тромбогенности за счет открытия активных адгезивных эпитопов [9]. Данный феномен был отмечен при иммуногистохимическом исследовании, на микропрепаратах определяется vWF, окрашенный в коричневый цвет, и тромбоциты, которые располагаются на эндотелиальной основе

вместо монослоя эндотелия, местами с формированием микротромбов в просвете сосудов (рис. 7, е). CD68-рецепторы экспрессируются на поверхности моноцитов, которые в свою очередь отвечают за врожденный иммунитет. При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами к CD68-рецепторам, выявлены скопления CD68+ моноцитов периваскулярно, что указывает на провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии при COVID-19 (рис. 7, ж).

Обнаруженные изменения свидетельствуют о триггерном механизме в развитии SARS-CoV-2-ассоциированных ЖКК. На препаратах повсеместно в тканях ЖКТ определяется периваскулярный фиброз разной степени зрелости и умеренный васкулит, который в свою очередь возникает из-за прогрессирующей эндотелиопатии. Данный факт подтверждается результатами ИГХ с моноклональными антителами к CD31 и CD34-рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов.

Провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии подтверждается скоплениями периваскулярно CD68+ моноцитов, выявленных при ИГХ. Косвенно перенесенный периваскулярный воспалительный процесс также подтверждается при окраске препаратов по Маллори, при которой выявляются множественные коллагеновые волокна различной степени зрелости. Повышенная внутрисосудистая экспрессия vWF, выявленная при ИГХ, подтверждает факт десквамации эндотелия сосудов при COVID-19.

Для оценки патоморфологических изменений в группах использовали модифицированную шкалу полуколичественной оценки в баллах по следующим параметрам выраженности признака: 0 — отсутствует; 1 — слабо выражен; 2 — умеренно выражен; 3 — выражен. Анализ проводился на всем препарате. Оценку количества клеток CD3+, CD8+, CD163+, CD14+ CD68+, CD31+, CD34+ и фактора vWF+ проводили в 10 полях зрения из областей с максимальным количеством клеток, соответствующих увеличению $\times 40$ микроскопа. Определено количество клеток на каждое поле зрения и на каждый гистологический препарат высчитано среднее арифметическое. Дальнейшее сравнение между образцами и группами проводили по значениям средних арифметических количества клеток в 1 поле зрения при увеличении $\times 40$. Для оценки клеточной инфильтрации в зоне повреждения эндотелия с оценкой ключевых

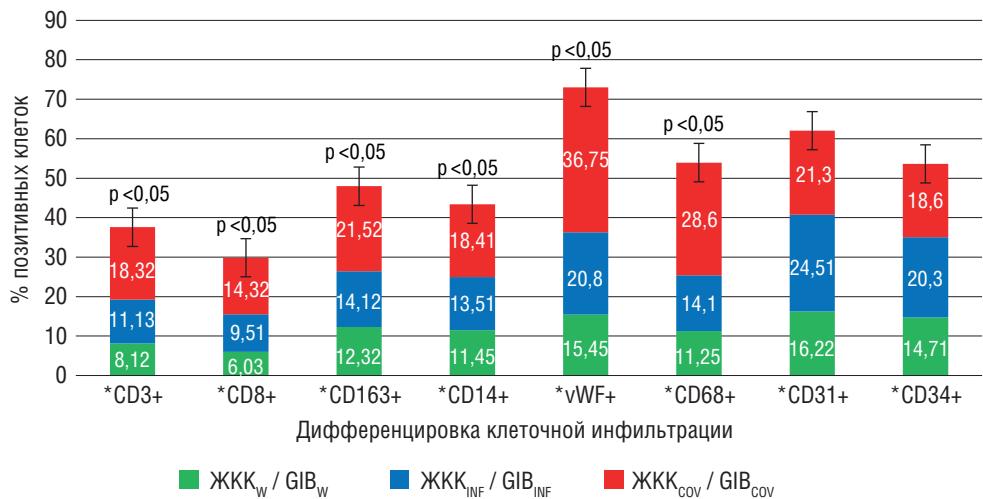


Рис. 8. Компьютерная морфометрическая оценка клеточной инфильтрации периваскулярно в зоне повреждения эндотелия по результатам иммуногистохимического исследования. Увеличение $\times 40$: ЖКК_W — желудочно-кишечное кровотечение без инфекционной патологии, ЖКК_{INF} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с гриппом АН1N1 (свиной грипп), ЖКК_{COV} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с COVID-19 (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 8. Computer morphometric assessment of cellular infiltration perivascularly in the area of endothelial damage based on the results of immunohistochemical examination. $\times 40$ magnification: GIB_W — gastrointestinal bleeding without infection, GIB_{INF} — gastrointestinal bleeding, associated with AH1N1 influenza (swine influenza), GIB_{COV} — gastrointestinal bleeding, associated with Covid-19 (the figure is prepared by the authors using their own data)
*Т-клеточный иммунитет — CD3+, CD8+ (осуществляют лизис поврежденных собственных клеток организма). Макрофаги — CD163+, CD14+, CD68+. vWF — экспрессируется на поверхности тромбоцитов, маркер повреждения эндотелия. CD31+, CD34+ — положительные эндотелиальные клетки
*T-cell immunity — CD3+, CD8+ (mediate lysis of the body's own damaged cells). Macrophages — CD163+, CD14+, CD68+. vWF — expressed on the surface of platelets; a marker of endothelial damage. CD31+, CD34+ — positive endothelial cells.

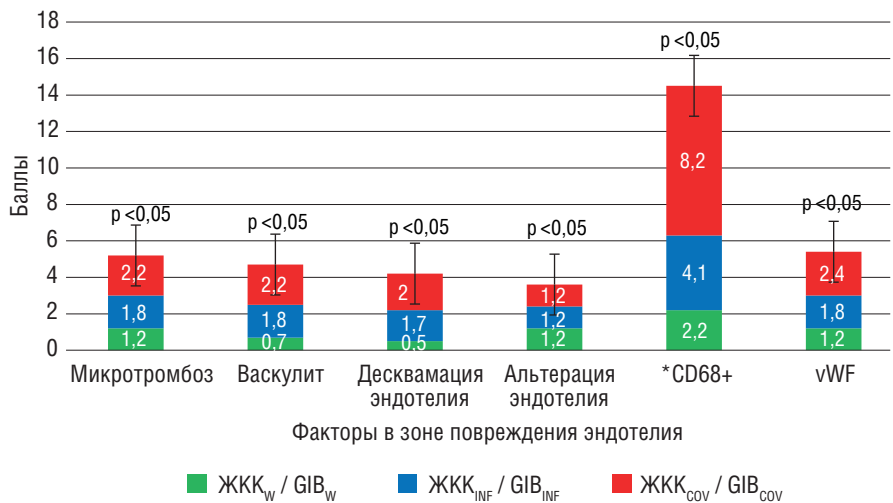


Рис. 9. Компьютерная морфометрическая оценка ключевых факторов в зоне повреждения эндотелия основной и контрольных групп, полуколичественная оценка в баллах: vWF — фактор фон Виллебранда (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 9. Computer morphometric assessment of key factors in the endothelial damage zone of the main and control groups, semi-quantitative assessment in points: vWF — von Willebrand factor (the figure is prepared by the authors using their own data)
* CD68+ клетки подсчитывались периваскулярно (количество штук)
* CD68+ cells were counted perivascularly (number of pieces)

факторов, способствующих ремоделированию стенки сосуда, на основании ИГХ-исследований основной группы — ЖКК_{COV} и контрольных групп больных — ЖКК_{INF} и ЖКК_W, проведена компьютерная морфометрия (рис. 8, 9).

В группах больных ЖКК_{COV} и ЖКК_{INF} в большинстве случаев периваскулярно отмечали неравномерную лимфоидную (CD3+, CD8+) и макрофагальную (CD68+) инфильтрацию, а также CD14+ и CD163+ клетки местами образовывали скопления. Наибольшая экспрессия vWF+ и CD68+ наблюдалась в группе ЖКК_{COV} (U; p < 0,05).

В группе больных ЖКК_{COV} наблюдали выраженные деструктивные изменения сосудистой стенки (U; p < 0,05). Данный феномен мог являться ведущим триггером, способствующим развитию геморрагии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре всех геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения занимают первое место. Отмечается увеличение частоты развития кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистых ЖКТ во время пандемии. Профилактика тромбозов у больных COVID-19 повышает риск развития кровотечений. По данным СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 возникло у 332 пациентов, что составило 0,24% всех больных COVID-19, получивших лечение в указанный период времени в обоих стационарах. Пациенты поступили в первую неделю от начала заболевания COVID-19, преобладали больные старшей возрастной группы с множественной сопутствующей патологией, включающей сочетание 2 заболеваний и более. По гендерной принадлежности пациенты были сопоставимы. При поступлении в стационар, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению COVID-19, проводилась оценка состояния пациента по шкале NEWS. У подавляющего большинства пациентов при оценке общего состояния сумма баллов была более 4, что свидетельствовало о тенденции к дестабилизации состояния и требовало коррекции как дыхательной функции, так и всех звеньев гемостаза. В свою очередь, эти данные коррелировали со степенью ДН, объемом поражения легочной паренхимы (КТ3 и КТ4)

и способами обеспечения функции внешнего дыхания, большая часть пациентов нуждалась в протезировании функции дыхания (искусственной вентиляции легких (ИВЛ), неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) или (экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)). Согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19 всем больным проводилась антикоагулянтная терапия. При лабораторном исследовании выявлены отклонения, свидетельствовавшие с одной стороны о риске геморрагических событий, с другой стороны, зафиксированы характерные маркеры тромбообразования (уровень D-димера, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновый индекс (ПТИ)). Дисбаланс в потреблении и производстве тромбоцитов, установленный в нашем исследовании, оказался сопоставим с данными других работ [6, 13]. На основании клинико-лабораторных данных исследования составлена прогностическая шкала риска развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ у пациентов с COVID-19 (AUC=0,78). Заявленный метод обладает хорошей прогностической способностью и может быть использован в клинической практике.

Предпочтительными вариантами остановки кровотечения явились эндоскопические комбинированные методики [21]. По данным исследования, комбинированные варианты достижения гемостаза подтвердили свою эффективность у больных COVID-19. Эндоскопический гемостаз был достигнут в 91,1% случаев, у 9,9% больных возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был эффективным у всех пациентов.

Многие авторы отмечают увеличение частоты развития ЖКК при COVID-19, указывают на триггерный механизм в их развитии и связывают генез кровотечений с гепарин-индуцированной коагулопатией, критическими состояниями (сепсис, цитокиновый шторм). В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается непосредственное цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на эндотелий с развитием его повреждения.

При ИГХ-исследовании с использованием моноклональных антител к CD31, CD34, CD68 и рецепторам фактора vWF, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. Компьютерная морфометрическая оценка клеточной инфильтрации в зоне повреждения сосудистой

стенки с последующей оценкой ключевых факторов, способствующих ремоделированию и деструкции стенки сосуда у больных ЖКК_{COVID} определила роль в развитии SARS-CoV-2-индуцированной эндотелиопатии при геморрагическом событии (U ; $p < 0,05$). Таким образом, увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя).

ВЫВОДЫ

1. Шкала риска развития гастродуоденальных кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистой у больных COVID-19 является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно прогнозировать геморрагические события и назначить патогенетически обоснованную медикаментозную терапию.

2. Увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты, которое вызывает эффект ремоделирования сосудистой стенки с последующей деструкцией.

3. Выбор стратегии и метода гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях у больных COVID-19, несмотря на наличие эндотелиальной дисфункции, которая является одним из предикторов триггерного механизма в развитии геморрагии, не отличается от общепринятых способов остановки ЖКК.

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.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. 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.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Мороз Е.В., Тарасова Е.С., Агафонова С.Ю., Грачева Е.Н. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2021;1(3):26–36.
2. Ойроткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Вестник российской академии медицинских наук*. 2020;75(5):414–425. <https://doi.org/10.15690/vramn1433>.
3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. *Судебная медицина*. 2020;6(4):10–23. <https://doi.org/10.19048/fm340>.
4. Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K.L., Chan P.K.S. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis. *J Infect*. 2020;81:31–38.
5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
6. Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.Л. и др. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. *Клиническая медицина*. 2021;99(9-10):540–547. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547>.
7. Сергеев И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Москва: ПатиСС. 2020. <https://doi.org/978-5-90363-366-1>.
8. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б. и др. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии PEGATA-1).

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):67–76. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>.
9. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;96(5):85–88.
 10. Буторин Н.Н., Цуканов В.В., Асяев Р.В., Буторина М.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Частота эрозивно-язвенных дефектов и язвенных кровотечений гастродуоденальной зоны у больных с инфекцией COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;201(5):5–11. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11>.
 11. Huang K., Zhao X., Chen X., Gao Y., Yu J., Wu L. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19. *J Transl Int Med*. 2021;9:38–42. <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0006>.
 12. Есауленко И.Э., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., Шевченко А.А., Соколов Д.А., Клочкова С.В., и др. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(4):9–18. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18>.
 13. Бычинин М.В., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Авдонин П.В., Коршунов Д.И. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;2:24–32.
 14. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C. et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2349–2357. <https://doi.org/10.1111/jth.15018>.
 15. Белова Г.В., Лазебник Л.Б. Эндоскопический атлас поражений органов пищеварения при COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;12(208):73–173. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-73-173>. EDN WEOVVY.
 16. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdart S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! *Eur J Gastroenterol. Hepatol*. 2021;33(9):1230–1232. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002224>.
 17. Ashktorab H., Russo T., Dskrochi G., Latella G., Massironi S., Luca M. et al. Clinical and endoscopic outcomes in COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding. *Gastro. Hep. Adv*. 2022;10. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.02.021>.
 18. Trindade A.J., Izard S., Coppa K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med*. 2021;289(6):887–894. <https://doi.org/10.1111/joim.13232>.
 19. Бабаев Ф.А., Бабазаде Д.Ф. Внелегочные осложнения у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3:165. <https://doi.org/10.17513/spno.30922>. EDN ILHANQ.
 20. Igbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D. et al. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2021;54(4):534–541. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.071>.
 21. Липницкий Е.М., Алекберзаде А.В., Гасанов М.Р. Причины рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;3:4–10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201734-10>.

REFERENCES

1. Moroz E.V., Tarasova E.S., Agafonova S.Yu., Gracheva E.N. Pathology of the digestive system associated with SARS-CoV-2 infection. *Meditinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko*. 2021;1(3):26–36. (In Russ.).
2. Oynotkinova O.Sh., Maslennikova O.M., Larina V.N., Rzhetskaya E.V., Syrov A.V. Agreed expert position on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2020;75(5):414–425. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1433>.
3. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M., Krupnov N.M. et al. Pathological anatomy of COVID-19: experience of 2000 autopsies. *Forensic Medicine*. 2020;6(4):10–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.19048/fm340>.
4. Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K.L., Chan P.K.S. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis. *J. Infect*. 2020;81:31–38.
5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
6. Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Maityavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L. et al. Spontaneous hematomas in COVID-19: causes, clinical features, diagnosis, and treatment. *Clinical Medicine*. 2021;99(9-10):540–547. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547>.
7. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Dyslipidemia, atherosclerosis, and coronary heart disease. Moscow, PatiSS. 2020. (In Russ.). <https://doi.org/978-5-90363-366-1>.
8. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Titaeva E.V., Dobrovolsky A.B., Yarovaya E.B. et al. Relationship between D-dimer and von Willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (according to the REGATA-1 long-term antithrombotic therapy registry). *Cardiovascular Therapy and*

- Prevention*. 2021;20(7):67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>.
9. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A.B., Petrova M.M. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction of various origins. *Siberian Medical Journal*. 2010;96(5):85–88. (In Russ.).
 10. Butorin N.N., Tsukanov V.V., Asyaev R.V., Butorina M.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Frequency of erosive and ulcerative defects and ulcerative bleeding of the gastroduodenal zone in patients with COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;201(5):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11>.
 11. Huang K., Zhao X., Chen X., Gao Y., Yu J., Wu L. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19. *J Transl Int Med*. 2021;9:38–42. <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0006>.
 12. Esaulenko I.E., Nikityuk D.B., Alekseeva N.T., Shevchenko A.A., Sokolov D.A., Klochkova S.V., et al. Pathomorphological and molecular biological aspects of blood vessel damage in COVID-19. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(4):9–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18>.
 13. Bychinin M.V., Klypa T.V., Mandel I.A., Avdonin P.V., Korshunov D.I. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with severe and extremely severe COVID-19. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;2:24–32. (In Russ.).
 14. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C. et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2349–2357. <https://doi.org/10.1111/jth.15018>.
 15. Belova G.V., Lazebnik L.B. Endoscopic atlas of gastrointestinal lesions in COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;12(208):73–173. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-73-173>. EDN: WEOVVY.
 16. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdart S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(9):1230–1232. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002224>.
 17. Ashktorab H., Russo T., Dskrochi G., Latella G., Massironi S., Luca M. et al. Clinical and endoscopic outcomes in COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding. *Gastro Hep Adv*. 2022;10. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.02.021>.
 18. Trindade A.J., Izard S., Coppa K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med*. 2021;289(6):887–894. <https://doi.org/10.1111/joim.13232>.
 19. Babayev F.A., Babazade D.F. Extrapulmonary complications in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;3:165. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30922>. EDN: ILHAHQ.
 20. Igbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D. et al. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2021;54(4):534–541. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.071>.
 21. Lipnitsky E.M., Alakberzade A.V., Gasanov M.R. Causes of relapse of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Surgery. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;3:4–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201734-10>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Константин Валерьевич Медведев** — к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; главный хирург, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: meddoc76@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1667-458X>; SPIN: 7236-8716

Денис Александрович Гусев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; главный врач, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: gusev_da@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9202-3231>; SPIN: 3343-3375

Всеволод Александрович Цинзерлинг — д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; консультант, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: zinslerling@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>; SPIN: 9387-9833

AUTHORS INFO

✉ **Konstantin V. Medvedev** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Chief Surgeon, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. E-mail: meddoc76@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1667-458X>; SPIN: 7236-8716

Denis A. Gusev — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with a course in Epidemiology, Almazov National Medical Research Centre; Chief Physician, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. E-mail: gusev_da@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9202-3231>; SPIN: 3343-3375

Vsevolod A. Zinslerling — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Pathomorphology Research Department, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; advisor, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. E-mail: zinslerling@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>; SPIN: 9387-9833

ОБ АВТОРАХ

Михаил Александрович Протченков — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; заведующий хирургическим отделением, Госпиталь для ветеранов войн.
E-mail: cooperit@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-9733-0377>; SPIN: 4036-6911

Артём Леонидович Иванов — к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; хирург, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: temaivanov160872@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-1839-0129>; SPIN: 5180-4052

Иван Анатольевич Соловьёв — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; заместитель главного врача по хирургии, Городская Мариинская больница.
E-mail: b16@zdrav.spb.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9646-9775>; SPIN: 6703-4852

Николай Юрьевич Коханенко — д.м.н., заведующий кафедрой факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: kohanenko@list.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8214-5312>; SPIN: 5383-3214

Рубен Гарриевич Аванесян — д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; хирург, Городская Мариинская больница.
E-mail: av-ruben@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5836-6919>; SPIN: 3364-5197

Карина Ериковна Борта — аспирант, старший лаборант кафедры факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; хирург, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: dr.borta@yandex.ru;
<https://orcid.org/0009-0001-0945-5920>; SPIN: 1070-2602

Наталья Юрьевна Семенова — старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел патоморфологии, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.
E-mail: bloodscience@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>; SPIN: 3566-4723

AUTHORS INFO

Mikhail A. Protchenkov — Dr. Sci. (Med), Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Head of the Surgical Department, Hospital for War Veterans.
E-mail: cooperit@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-9733-0377>; SPIN: 4036-6911

Artyom L. Ivanov — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Surgeon, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital.
E-mail: temaivanov160872@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-1839-0129>; SPIN: 5180-4052

Ivan A. Solovyov — Dr. Sci. (Med), Professor, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, City Mariinsky Hospital.
E-mail: b16@zdrav.spb.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9646-9775>; SPIN: 6703-4852

Nicolay Yu. Kohanenko — Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: kohanenko@list.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8214-5312>; SPIN: 5383-3214

Ruben G. Avanesyan — Dr. Sci. (Med), Head of the Department of General Surgery with a course in Endoscopy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Surgeon, City Mariinsky Hospital.
E-mail: av-ruben@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5836-6919>; SPIN: 3364-5197

Karina E. Borta — Postgraduate Student, Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Surgeon, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital.
E-mail: dr.borta@yandex.ru;
<https://orcid.org/0009-0001-0945-5920>; SPIN: 1070-2602

Natalya Yu. Semenova — Senior Researcher, Pathomorphology Research Department, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: bloodscience@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>; SPIN: 3566-4723

УДК 616.344-002-031.84+614.8.027.1+616.33/.342-002-06-089
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.85.010>

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Анастасия Михайловна Сегаль^{1, 2, 3}, Юрий Павлович Успенский²,
Татьяна Николаевна Жигалова⁴, Анастасия Витальевна Калинина^{3, 4}

¹ Городская клиническая больница № 9, 197110, г. Санкт-Петербург, Крестовский пр., д. 18, Российская Федерация

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

³ ООО «ПолиКлиника ЭКСПЕРТ», 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 31, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Сегаль А.М., Успенский Ю.П., Жигалова Т.Н., Калинина А.В. Основные факторы риска неблагоприятного прогноза при болезни Крона с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):142–169. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.85.010>.

Поступила: 10.02.2026

Одобрена: 04.03.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта при болезни Крона является относительно редким и недостаточно изученным вариантом заболевания, нередко протекающим без специфических клинических проявлений. Данные о факторах риска развития осложнений и потребности в хирургическом лечении у данной категории пациентов остаются ограниченными, что определяет актуальность их изучения.

Целью настоящего исследования стало выявление факторов риска неблагоприятного прогноза при поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с болезнью Крона. **Материалы и методы.** Ретроспективное когортное исследование включало оценку факторов риска у 131 пациента с подтвержденным поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта выше терминального отдела подвздошной кишки. Путем использования стандартизированной анкеты, заполненной на основании архивной медицинской документации, проводилась ретроспективная оценка демографических данных, клинических особенностей течения заболевания. По результатам статистической обработки полученных данных проведен анализ однофакторного и многофакторного прогнозирования, построены модели риска развития осложнений и потребности в хирургическом лечении при поражении верхних отделов. **Результаты.** Для болезни Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта важными факторами риска развития осложнений, в том числе жизнеугрожающих, и потребности в хирургическом лечении являются пенетрирующий и стриктурирующий фенотипы заболевания, а также сочетание с перианальным поражением, наличие внекишечных проявлений, анемии, средне-тяжелая и тяжелая степень тяжести течения заболевания, глубина и площадь язвенного поражения слизистой, время от начала заболевания до постановки диагноза $\geq 1,5$ лет. Наличие хотя бы одного из перечисленных ключевых факторов повышает уровень риска более чем в 2–16 раз. **Заключение.** Выявление установленных в ходе исследования факторов риска неблагоприятного течения болезни Крона у больных с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта на ранних этапах диагностики позволяет лечащему врачу своевременно выбрать наиболее оптимальную тактику ведения пациента и избежать развития жизнеугрожающих осложнений или потребности в хирургическом лечении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, факторы риска, верхние отделы желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника, осложнения, потребность в хирургическом лечении

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

✉ Анастасия Михайловна Сегаль. E-mail: segalam@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.85.010>

MAJOR RISK FACTORS FOR POOR PROGNOSIS IN CROHN'S DISEASE WITH UPPER GASTROINTESTINAL INVOLVEMENT

Anastasia M. Segal^{1, 2, 3}, Yuriy P. Uspenskiy², Tatyana N. Zhigalova⁴,
Anastasia V. Kalinina^{3, 4}

¹ City Clinical Hospital No. 9, 18 Krestovsky ave., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

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

³ LLC "PolyClinic EXPERT", 63 Pionerskaya str., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No. 31, 3 Dynamo ave., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

For citation: Segal A.M., Uspenskiy Yu.P., Zhigalova T.N., Kalinina A.V. Major risk factors for poor prognosis in Crohn's disease with upper gastrointestinal involvement. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):142–169. (In Russ.).
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.53.85.010>.

Received: 10.02.2025

Revised: 04.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. Upper gastrointestinal tract involvement in Crohn's disease is a relatively uncommon and insufficiently studied disease phenotype that often lacks specific clinical manifestations. Data on risk factors for complications and the need for surgical treatment in these patients remain limited, which underscores the relevance of their investigation. **The aim** of this study was to identify risk factors for poor prognosis in upper gastrointestinal tract lesions in patients with Crohn's disease. **Materials and methods.** The retrospective cohort study included an assessment of risk factors in 131 patients with confirmed lesions in various parts of the gastrointestinal tract above the terminal ileum. Using a standardized questionnaire completed based on archival medical records, a retrospective assessment of demographic data and clinical features of disease progression was conducted. Based on the results of statistical analysis of univariate and multivariate forecasting; models were developed to predict the risk of complications and the need for surgical treatment in cases of upper gastrointestinal tract involvement. **Results.** For Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract, the most important risk factors for the development of complications, including life-threatening ones, and the need for surgical treatment are the penetrating and stricturing disease phenotypes, as well as the combination with perianal involvement, the presence of extraintestinal manifestations, anemia, moderate to severe disease severity, the depth and extent of mucosal ulceration, and a time from disease onset to diagnosis of ≥ 1.5 years. The presence of at least one of these key factors increases the risk level by more than 2–16 times. **Conclusion.** Identifying risk factors for the unfavorable course of Crohn's disease in patients with upper gastrointestinal tract involvement at early stages of diagnosis allows the treating physician to timely choose the most optimal management strategy for the patient and to prevent the development of life-threatening complications or the need for surgical treatment.

KEYWORDS: Crohn's disease, risk factors, upper gastrointestinal tract, inflammatory bowel disease, complications, need for surgical treatment

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

✉ Anastasia M. Segal. E-mail: segalam@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) относится к группе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), представляющей одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии [29, 30].

Заболеваемость БК в последние годы стремительно растет во всем мире [1]. Большинство исследований проводится в Европе и Северной Америке, где зарегистрированы самые высокие показатели [2–4]. В Канаде регистрируется до 20 пациентов с болезнью Крона на 100 000 человек в год, в восточной Европе — 10 на 100 000 человек, в Новой Зеландии — 16 на 100 000 человек и в Австралии — до 29 новых случаев на 100 000 человек [5, 6]. В Северной Америке распространенность БК составляет 144–198 случаев на 100 000 человек, а заболеваемость варьирует от 3 до 14 новых случаев на 100 000 человек в год [7, 8]. В отличие от западных стран, в Азии БК всего двадцать лет назад считалась редкой патологией [1]. Однако недавние исследования показали быстрый рост заболеваемости и распространенности ВЗК в регионе. На сегодняшний день самые высокие показатели ВЗК в Азиатско-Тихоокеанском регионе зарегистрированы в Индии — 9,31 на 100 000 человеко-лет [9].

В Российской Федерации официальные данные о распространенности и заболеваемости БК отсутствуют.

Несмотря на неуклонный рост количества больных болезнью Крона, распространенность этой патологии на сегодняшний день значительно уступает другим болезням органов пищеварения, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире занимает одно из ведущих положений в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта. Известно, что более 20% пациентов к моменту постановки диагноза уже имеют осложненную форму болезни [10, 11]. Среди факторов риска неблагоприятного прогноза течения болезни Крона, наряду с осложненными фенотипами (стриктурирующая и пенетрирующая формы), вовлечение в процесс верхних отделов пищеварительного тракта занимает одно из ведущих мест.

Несомненно, чаще всего в воспалительный процесс вовлекаются нижние отделы пищеварительного тракта (терминальный илеит, илеоколит, колит), тем не менее, при БК может быть поражен любой участок желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поражение ЖКТ выше

терминального отдела подвздошной кишки встречается значительно реже (изолированное поражение тощей кишки встречается только у 0,3–5% [12], желудка — у 0,5–4 % пациентов с болезнью Крона [4, 5, 11, 23], желудка и двенадцатиперстной кишки составляет менее 0,07% всех случаев БК [10]) [31–39].

Важно отметить, что особенностью течения болезни Крона с поражением верхних отделов ЖКТ (ВО ЖКТ) является отсутствие специфической симптоматики и часто бессимптомное течение [19, 20]. Это способствует задержке диагностики до тех пор, пока заболевание не прогрессирует в нижние отделы желудочно-кишечного тракта, либо не разовьются осложнения. При этом потребность в хирургическом лечении самая высокая при поражении проксимальных отделов тонкой кишки, имеющих самое частое бессимптомное течение и наиболее труднодоступных для диагностики. В последние годы поражение верхних отделов стало все чаще распознаваться благодаря внедрению рутинной верхней эндоскопии с биопсией, появлению видеокапсульной эндоскопии и магнитно-резонансной энтерографии (МРЭ) [21]. Повышение доступности точных методов оценки состояния тонкой кишки, таких как капсульная эндоскопия и МРЭ, а также компьютерная томография (КТ), привело к увеличению числа сообщений о поражении верхних отделов ЖКТ при БК [22–24].

Еще одна проблема, о которой нельзя не упомянуть, — это отсутствие утвержденных консенсусов и протоколов не только по диагностике, но и лечению болезни Крона с поражением ВО ЖКТ. На сегодняшний день существует очень мало литературных данных об эффективных вариантах лечения, а также отсутствуют контролируемые исследования, посвященные эффективности применения лекарственных препаратов для лечения БК с поражением верхних отделов ЖКТ, и, как следствие, отсутствуют доказательные эффективные схемы и долгосрочные данные об оптимальном режиме лечения проксимальной болезни Крона.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования — выявить факторы риска неблагоприятного прогноза при поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с болезнью Крона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное исследование включало оценку факторов риска у 131 пациента с подтвержденным поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта выше терминального отдела подвздошной кишки, находящихся под наблюдением Санкт-Петербургского Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31». Путем использования стандартизированной анкеты, заполненной на основании архивной медицинской документации, проводилась ретроспективная оценка демографических данных, клинических особенностей течения заболевания. По результатам статистической обработки полученных данных проведен анализ однофакторного и многофакторного прогнозирования, построены модели риска развития осложнений и потребности в хирургическом лечении при поражении верхних отделов.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft, США) и STASTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Качественные показатели оценивали в процентах и с помощью 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применяли t-критерий Стьюдента. На основании изучения количественных и бинарных данных было проведено статистическое однофакторное прогнозирование показателей «Наличие осложнений», «Наличие жизнеугрожающих осложнений», «Необходимость хирургического вмешательства» и «Необходимость повторного хирургического вмешательства». Статистическая значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все показатели сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и, таким образом, были отобраны ключевые факторы рисков развития осложнений и потребности в хирургическом лечении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 131 пациент с болезнью Крона с подтвержденным поражением верхних отделов ЖКТ, из которых количество пациентов мужского пола ($n=68$) было статистически незначимо ($p > 0,05$)

больше, чем женского ($n=63$). Большинство пациентов исследуемой группы на момент заполнения анкеты были молодого возраста, до 40 лет ($n=96$, 73,28%). Средний возраст больных на момент включения в исследование составил $34,30 \pm 15,89$ года.

Одной из важных характеристик ВЗК считается возраст начала заболевания. Именно этот параметр определяет социальную составляющую болезни [25]. Болезнь Крона с изолированным поражением ВО ЖКТ чаще всего встречается в педиатрической практике (28%) [26]. В исследовании средний возраст появления первых симптомов заболевания составил $24,08 \pm 14,01$ года, а средний возраст постановки диагноза болезни Крона составил $27,11 \pm 15,11$ года (через $2,71 \pm 4,47$ года после появления первых симптомов). Поражение верхних отделов ЖКТ выявляется в среднем через 1 год ($28,67 \pm 15,30$ года) после установления диагноза болезни Крона, что во многом объясняется неполным обследованием больных в дебюте заболевания (эзофагогастродуоденоскопия не выполнялась у четверти больных). На последний показатель оказывает влияние не только довольно позднее обращение к врачу (через $1,00 \pm 2,89$ года от появления симптомов), но и сложность постановки диагноза при поражении ВО ЖКТ в связи с неспецифичностью клинической картины, отсутствием четких диагностических критериев и доступности методов диагностики поражения тонкой кишки, а также низкая осведомленность и настороженность в отношении болезни Крона практических врачей, что отмечено во многих работах как отечественных, так и зарубежных авторов.

При сравнении возрастных характеристик по отдельным локализациям — самый молодой возраст пациентов характерен для поражения пищевода (средний возраст появления первых симптомов — $18,93 \pm 9,51$ года, против $24,74 \pm 14,39$ года при других локализациях).

При анализе особенностей в зависимости от локализации поражения разных отделов ЖКТ значимых отклонений от общемировых данных выявлено не было: наибольшая частота болезни Крона — гастродуоденальной зоны (63,4%), реже встречается БК подвздошной кишки выше терминального отдела (51,9%) и тощей кишки (41,2%). Самая редкая локализация — пищевод (11,45%).

По фенотипу в нашем исследовании превалирует нестриктурирующий/непенетрирующий (B1) вариант (66,67% при поражении

пищевода, 66,27% — гастродуоденальной зоны, 78,6% — тощей кишки). Пенетрирующий (В3) фенотип наиболее характерен для поражения подвздошной кишки выше терминального отдела — 67,9%, против 14,3% тощей кишки, 15,66% гастродуоденальной зоны и 6,67% пищевода. Стриктурирующая форма встречается реже остальных вариантов поражения: 26,67% — пищевод, 16,87% при поражении желудка, 7,14% — тощая и 17,86% — подвздошная кишка. Наиболее высокая частота выявления осложненных форм (В2 и В3) при поражении подвздошной кишки свидетельствует в пользу повышенного риска неблагоприятного течения заболевания именно при наличии этой локализации поражения.

Важную роль, по данным литературы, в неблагоприятном прогнозе течения болезни Крона играют наличие сопутствующих заболеваний и внекишечных проявлений. В нашем исследовании наиболее часто в структуре сопутствующей патологии (выявлена у 65,6% больных) встречаются патология пищеварительной системы помимо БК (28,2%) и другие аутоиммунные заболевания (26,7%), патогенетически не связанные с болезнью Крона (такие как бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит, атопический дерматит). Внекишечные проявления обнаружены у 44,3% (n=58) больных, что соответствует средней частоте развития внекишечных проявлений (ВКП) при болезни Крона без учета пораженных отделов по опубликованным в 2022 г. данным Северо-Западного регистра ВЗК (43,5%) [27] и значительно выше (почти на 20%) общероссийского регистра (24,5%) [28]. В структуре ВКП преобладают поражения опорно-двигательного аппарата (в том числе артриты, артропатии) — 33,6% и поражение слизистых (афтозный стоматит, не верифицированный как оральная болезнь Крона) — 13,0%.

При оценке влияния наличия сопутствующих заболеваний и ВКП на прогноз течения БК выявлено, что из всех больных исследуемой когорты у 32,8% с наличием сопутствующей патологии, а также у 51,7% с ВКП имеются осложненные фенотипы заболевания (В2, В3, Р). Хирургическое лечение проводилось у 46,5% (n=40) больных с сопутствующей патологией и у 46,6% (n=27) с ВКП. Среди пациентов с осложненными формами болезни при наличии комбинации сопутствующих заболеваний и ВКП хирургическое лечение получили все 100%. Частота развития нежизнеугрожающих осложнений составила при

наличии сопутствующих заболеваний 76,05 и 86,21% внекишечных проявлений, а жизнеугрожающих — 47,67 и 46,55% соответственно. В ходе исследования нами доказано наличие достоверно более высокого риска осложненного фенотипа БК с поражением верхних отделов ЖКТ при наличии внекишечных проявлений (RR (Relative Risk, относительный риск) и OR (Odds Ratio, отношение шансов) >1), особенно у больных с поражением тощей и подвздошной кишки выше терминального отдела.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

В табл. 1 представлен список оценок рисков влияющих факторов на риск развития осложнений.

Данные табл. 1 демонстрируют статистическую значимость влияния на риск развития осложнений всех 15 факторов. Ключевыми статистически значимыми факторами риска развития осложнений являются наличие поражения аноректальной области, в том числе анальной трещины (100,0%), анемии легкой и средней степени тяжести, язвенная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования, курение, а также тяжесть атаки. Пенетрирующий и стриктурирующий фенотипы, наличие рвоты и системной воспалительной реакции повышают уровень риска от 70,0 до 76,5%. Наличие любого из ключевых факторов повышает уровень риска более чем в 2,1 раза.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В табл. 2 представлен список оценок рисков влияющих факторов на риск развития жизнеугрожающих осложнений.

Все 30 факторов имеют статистическую значимость влияния на риск развития жизнеугрожающих осложнений. Лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков от 70,5 до 96,6% являются такие факторы, как «Наличие и нежизнеугрожающих, и жизнеугрожающих осложнений», «Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма)», курение, наличие боли в животе и поражение подвздошной кишки выше терминального отдела. Тремя

Таблица 1

Список ключевых факторов влияния на риск развития осложнений (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Table 1

List of key factors influencing the risk of complications (absolute risk assessments, risk change, relative risk)

Фактор / Factor	Наличие осложнений: частота (риск, %) / Presence of complications: frequency (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень Р / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Время от начала заболевания до постановки диагноза, месяцев $\geq 1,0$ / Time from onset of disease to diagnosis, months $\geq 1,0$	7 (30,4%)	60 (55,6%)	25,1 (4,1; 46,1)%	1,83 (0,96; 3,46)	0,0286
Статус курения (Курит) / Smoking status (Smoker)	54 (47,4%)	13 (76,5%)	29,1 (7,0; 51,3)%	1,61 (1,16; 2,24)	0,0251
Индекс массы тела на момент заполнения анкеты $< 20,1$ / Body mass index at the time of filling out the questionnaire $< 20,1$	37 (43,5%)	30 (65,2%)	21,7 (4,4; 39,0)%	1,5 (1,09; 2,07)	0,0178
Локализация дистального поражения желудочно- кишечного тракта (Колит, Поражение аноректальной области + Колит, Поражение аноректальной области + Илеоколит, Терминальный илеит, Поражение аноректальной области, Поражение аноректальной области + Терминальный илеит) / Localization of distal gastrointestinal tract lesion (Colitis, Anorectal lesion + Colitis, Anorectal lesion + Ileocolitis, Terminal ileitis, Anorectal lesion, Anorectal lesion + Terminal ileitis)	22 (36,7%)	41 (62,1%)	25,5 (8,6; 42,4)%	1,69 (1,16; 2,48)	0,0043
Наличие поражения аноректальной области / Presence of anorectal lesions	40 (42,1%)	27 (75,0%)	32,9 (15,6; 50,2)%	1,78 (1,32; 2,41)	0,0008
Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) / Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Penetrating form, Perianal + Stricturing forms, Stricturing form, Perianal + Penetrating form)	23 (35,4%)	44 (66,7%)	31,3 (15,0; 47,5)%	1,88 (1,30; 2,73)	0,0003
Стриктурирующая форма / Stricturing form	47 (46,1%)	20 (69,0%)	22,9 (3,5; 42,3)%	1,5 (1,08; 2,07)	0,0296

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Фактор / Factor	Наличие осложнений: частота (риск, %) / Presence of complications: frequency (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень P / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Пенетрирующая форма / Penetrating form	43 (45,7%)	24 (64,9%)	19,1 (0,7; 37,5)%	1,42 (1,03; 1,96)	0,0487
Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования (Язва) / The maximum degree of damage to the gastrointestinal mucosa according to endoscopic examination (Ulcer)	24 (32,4%)	43 (75,4%)	43,0 (27,6; 58,5)%	2,33 (1,62; 3,34)	<0,0001
Тяжесть атаки (Среднетяжелая атака, Тяжелая атака) / Attack strength (Medium Attack, Heavy Attack)	27 (35,1%)	40 (74,1%)	39,0 (23,2; 54,8)%	2,11 (1,50; 2,98)	<0,0001
Наличие анальной трещины / The presence of an anal fissure	55 (46,2%)	12 (100,0%)	53,8 (44,8; 62,7)%	2,16 (1,78; 2,63)	0,0004
Уровень гемоглобина (Анемия легкой и средней тяжести) / Hemoglobin level (Mild to moderate anemia)	34 (37,0%)	33 (84,6%)	47,7 (32,6; 62,7)%	2,29 (1,70; 3,09)	<0,0001
Уровень С-реактивного белка (5–10 мг/л, 10–20 мг/л, 20–60 мг/л) / C-reactive protein level (5–10 mg/L, 10–20 mg/L, 20–60 mg/L)	46 (46,0%)	21 (70,0%)	24,0 (4,9; 43,1)%	1,52 (1,11; 2,09)	0,0211
Наличие болей и дискомфорта в животе / The presence of pain and discomfort in the abdomen	42 (44,7%)	25 (67,6%)	22,9 (4,8; 41,0)%	1,51 (1,10; 2,08)	0,0183
Наличие рвоты в дебюте заболевания / The presence of vomiting at the onset of the disease	52 (47,3%)	15 (71,4%)	24,2 (2,7; 45,6)%	1,51 (1,08; 2,11)	0,0424

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 2

Список ключевых факторов влияния на риск развития жизнеугрожающих осложнений (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Table 2

List of key factors influencing the risk of developing life-threatening complications (absolute risk assessments, risk change, relative risk)

Фактор / Factor	Наличие жизнеугрожающих осложнений в анамнезе: of life-threatening complications: frequency (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень P / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Осложнения болезни Крона в анамнезе (имелись и нежизнеугрожающие, и жизнеугрожающие осложнения) / History of complications of Crohn's disease (there were both non-life-threatening and life-threatening complications)	3 (4,2%)	57 (96,6%)	92,4 (85,9; 99,0)%	23,19 (7,65; 70,27)	<0,0001
Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) / Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Penetrating form, Perianal + Stricturing forms, Stricturing form, Perianal + Penetrating form)	5 (9,4%)	55 (70,5%)	61,1 (48,3; 73,9)%	7,47 (3,21; 17,42)	<0,0001
Пенетрирующая форма / Penetrating form	26 (27,7%)	34 (91,9%)	64,2 (51,6; 76,8)%	3,32 (2,36; 4,67)	<0,0001
Инфильтрат брюшной полости / Abdominal infiltrate	28 (35,4%)	31 (86,1%)	50,7 (35,2; 66,1)%	2,43 (1,76; 3,36)	<0,0001
Преимущественный тип стула по Бристольской шкале (6-й тип) / Preferential stool type according to the Bristol stool chart (type 6)	38 (36,5%)	22 (81,5%)	44,9 (27,6; 62,3)%	2,23 (1,63; 3,04)	<0,0001
Время от начала заболевания до начала биологической терапии, лет $\geq 3,3$ / Time from onset of disease to initiation of biological therapy, years ≥ 3.3	14 (26,9%)	44 (64,7%)	37,8 (21,2; 54,3)%	2,4 (1,49; 3,89)	<0,0001
Боль в правой подвздошной области / Pain in the right iliac region	44 (38,9%)	16 (88,9%)	50,0 (32,9; 67,0)%	2,28 (1,72; 3,03)	<0,0001
Частота стула (менее 1 раза в день, 3–10 раз в день) / Stool frequency (less than 1 time per day, 3–10 times per day)	31 (34,4%)	29 (70,7%)	36,3 (19,2; 53,3)%	2,05 (1,45; 2,90)	0,0001
Возраст первого назначения ГИБП или СИ, лет $\geq 18,3$ / Age at first prescription of GEBT or SI, years ≥ 18.3	9 (23,1%)	49 (60,5%)	37,4 (20,4; 54,4)%	2,62 (1,44; 4,77)	0,0001
Возраст первого инструментального подтверждения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, лет $\geq 23,0$ / Age of the first instrumental confirmation of upper sections gastrointestinal tract lesion in the anamnesis, years ≥ 23.0	18 (28,6%)	42 (61,8%)	33,2 (17,1; 49,3)%	2,16 (1,40; 3,33)	0,0001

Продолжение табл. 2 / Continuation of the Table 2

Фактор / Factor	Наличие жизнеугрожающих осложнений в анамнезе: частота (риск, %) / History of life-threatening complications: frequency (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень P / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Наличие компенсированной стриктуры / Presence of compensated stricture	22 (35,5%)	37 (69,8%)	34,3 (17,2; 51,5)%	1,97 (1,35; 2,88)	0,0002
Внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные) / Internal fistulas (interintestinal, intestinal-vesical, recto-vaginal)	40 (43,0%)	19 (86,4%)	43,4 (25,8; 60,9)%	2,01 (1,51; 2,68)	0,0003
Возраст первого назначения иммуносупрессоров, лет $\geq 24,5$ / Age at first prescription of immunosuppressants, years $\geq 24,5$	20 (30,3%)	35 (62,5%)	32,2 (15,4; 49,0)%	2,06 (1,36; 3,13)	0,0004
Возраст первого выявления поражения проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта, лет $\geq 24,5$ / Age of first detection of proximal gastrointestinal tract lesions, years $\geq 24,5$	22 (31,9%)	38 (61,3%)	29,4 (13,0; 45,8)%	1,92 (1,29; 2,86)	0,0007
Возраст постановки диагноза воспалительного заболевания кишечника, лет $\geq 23,0$ / Age at diagnosis of inflammatory bowel disease, years $\geq 23,0$	24 (33,3%)	36 (61,0%)	27,7 (11,1; 44,2)%	1,83 (1,25; 2,69)	0,0016
Поражение подвздошной кишки проксимальнее терминального отдела (в дебюте заболевания) / Lesion of the ileum proximal to the terminal section (at the onset of the disease)	31 (36,0%)	29 (64,4%)	28,4 (11,1; 45,7)%	1,79 (1,25; 2,55)	0,0019
Анемия / Anemia	38 (38,8%)	22 (66,7%)	27,9 (9,1; 46,6)%	1,72 (1,22; 2,43)	0,0054
Боль в левой подвздошной области / Pain in the left iliac region	50 (42,0%)	10 (83,3%)	41,3 (18,4; 64,2)%	1,98 (1,43; 2,76)	0,0062
Тяжесть течения заболевания (Тяжелое) / Severity of the disease (Severe)	4 (19,0%)	56 (50,9%)	31,9 (12,6; 51,1)%	2,67 (1,09; 6,58)	0,0072
Уровень С-реактивного белка (≥ 5 мг/л) / C-reactive protein level (≥ 5 mg/L)	40 (40,0%)	20 (66,7%)	26,7 (7,3; 46,1)%	1,67 (1,18; 2,36)	0,0102
Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет $\geq 2,1$ / Time from onset of disease to diagnosis, years $\geq 2,1$	30 (37,0%)	30 (60,0%)	23,0 (5,8; 40,1)%	1,62 (1,13; 2,33)	0,0104
Локализация дистального поражения желудочно-кишечного тракта (Терминальный илеит) / Localization of distal gastrointestinal lesion (Terminal ileitis)	45 (40,9%)	12 (75,0%)	34,1 (11,0; 57,2)%	1,83 (1,28; 2,63)	0,0105

Фактор / Factor	Наличие жизнеугрожающих осложнений в анамнезе: of life-threatening complications: frequency (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень P / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Время от начала заболевания до начала терапии иммуносупрессорами, лет $\geq 1,3$ / Time from onset of disease to initiation of immunosuppressant therapy, years ≥ 1.3	18 (32,7%)	37 (55,2%)	22,5 (5,3; 39,7)%	1,69 (1,09; 2,61)	0,0130
Наличие боли в животе (левый фланк) / Presence of abdominal pain (left flank)	55 (43,7%)	5 (100,0%)	56,3 (47,7; 65,0)%	2,29 (1,88; 2,79)	0,0131
Возраст первого появления симптомов заболевания, лет $\geq 22,0$ / Age of first onset of disease symptoms, years ≥ 22.0	28 (37,3%)	32 (57,1%)	19,8 (2,8; 36,8)%	1,53 (1,06; 2,22)	0,0244
Статус курения (Курит) / Smoking status (Smoker)	48 (42,1%)	12 (70,6%)	28,5 (5,0; 52,0)%	1,68 (1,15; 2,44)	0,0279
Наличие боли в животе (Мезогастральная область) / Presence of abdominal pain (Mesogastric region)	48 (42,1%)	12 (70,6%)	28,5 (5,0; 52,0)%	1,68 (1,15; 2,44)	0,0279
Смена препарата ГИБТ или СИ / Changing the GEVT or SI drug	28 (40,0%)	30 (60,0%)	20,0 (2,2; 37,8)%	1,5 (1,04; 2,16)	0,0307
Наличие перерывов приема ГИБП или СИ в анамнезе / History of interruptions in taking GEVT or SI	43 (43,9%)	15 (68,2%)	24,3 (2,5; 46,1)%	1,55 (1,08; 2,23)	0,0393
Наличие болей и дискомфорта в животе / The presence of pain and discomfort in the abdomen	38 (40,4%)	22 (59,5%)	19,0 (0,4; 37,7)%	1,47 (1,02; 2,11)	0,0490

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, СИ — селективные иммунодепрессанты (здесь и далее в таблицах)
Note: GEVT — genetically engineered biological therapy, SI — selective immunosuppressants (hereinafter in the tables)

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 3

Список ключевых факторов влияния на риск потребности в хирургическом вмешательстве (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Table 3

List of key factors influencing the risk of needing surgical intervention (absolute risk estimates, risk change, relative risk)

Фактор / Factor	Необходимость хирургического вмешательства: частота (риск, %) / Need for surgical intervention: incidence (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень P / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Наличие и жизнеугрожающих осложнений) / History of life-threatening complications: frequency (risk, %)					
Наличие жизнеугрожающих осложнений в анамнезе / History of life-threatening complications	4 (5,6%)	54 (91,5%)	86,0 (77,1; 94,8)%	16,47 (6,34; 42,83)	<0,0001
Наличие жизнеугрожающих осложнений в анамнезе / History of life-threatening complications	4 (5,6%)	54 (90,0%)	84,4 (75,1; 93,7)%	15,98 (6,14; 41,54)	<0,0001
Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая форма, Перипанальная + Пенетрирующая форма) / Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Penetrating form, Perianal + Stricturing forms, Stricturing form, Perianal + Penetrating form)	1 (1,9%)	57 (73,1%)	71,2 (60,7; 81,7)%	38,73 (5,53; 271,15)	<0,0001
Пенетрирующая форма / Penetrating form	23 (24,5%)	35 (94,6%)	70,1 (58,8; 81,5)%	3,87 (2,69; 5,56)	<0,0001
Инфильтрат брюшной полости / Abdominal infiltrate	25 (31,6%)	33 (91,7%)	60,0 (46,4; 73,7)%	2,9 (2,06; 4,06)	<0,0001
Наличие поражения терминального отдела / проксимальнее терминального отдела / Presence of ileal lesion proximal to the terminal section	14 (22,2%)	44 (64,7%)	42,5 (27,2; 57,8)%	2,91 (1,78; 4,77)	<0,0001
Наличие компенсированной стриктуры / Presence of compensated stricture	19 (30,6%)	39 (73,6%)	42,9 (26,4; 59,4)%	2,4 (1,60; 3,61)	<0,0001
Возраст первого инструментального подтверждения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, лет $\geq 23,0$ / Age of the first instrumental confirmation of upper sections gastrointestinal tract lesion in the anamnesis, years $\geq 23,0$	15 (23,8%)	43 (63,2%)	39,4 (23,9; 55,0)%	2,66 (1,65; 4,28)	<0,0001
Время от начала заболевания до начала биологической терапии, лет $\geq 3,9$ / Time from disease onset to initiation of biological therapy, years $\geq 3,9$	15 (26,3%)	41 (65,1%)	38,8 (22,4; 55,2)%	2,47 (1,54; 3,96)	<0,0001
Возраст первого выявления поражения проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта, лет $\geq 19,8$ / Age at first detection of proximal gastrointestinal tract lesions, years $\geq 19,8$	11 (21,6%)	47 (58,8%)	37,2 (21,6; 52,8)%	2,72 (1,56; 4,74)	<0,0001

Фактор / Factor	Необходимость хирургического вмешательства: частота (риск, %) / Need for surgical intervention: incidence (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень Р / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Возраст постановки диагноза воспалительного заболевания кишечника, лет $\geq 23,0$ / Age at diagnosis of inflammatory bowel disease, years $\geq 23,0$	21 (29,2%)	37 (62,7%)	33,5 (17,3; 49,7)%	2,15 (1,43; 3,24)	0,0001
Возраст развития первого жизнеугрожающего осложнения, лет $\geq 19,6$ / Age of development of the first life-threatening complication, years $\geq 19,6$	6 (60,0%)	48 (96,0%)	36,0 (5,2; 66,8)%	1,6 (0,96; 2,66)	0,0005
Стриктурирующая форма (Есть) / Strictureing form (Yes)	37 (36,3%)	21 (72,4%)	36,1 (17,4; 54,9)%	2 (1,42; 2,81)	0,0005
Возраст первого появления симптомов заболевания, лет $\geq 20,0$ / Age of first onset of disease symptoms, years $\geq 20,0$	18 (29,5%)	40 (57,1%)	27,6 (11,3; 43,9)%	1,94 (1,25; 3,00)	0,0015
Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет $\geq 1,8$ / Time from onset of disease to diagnosis, years $\geq 1,8$	28 (35,0%)	30 (58,8%)	23,8 (6,7; 40,9)%	1,68 (1,15; 2,45)	0,0074
Терминальный илеит / Terminal ileitis	44 (40,0%)	12 (75,0%)	35,0 (11,9; 58,1)%	1,88 (1,30; 2,70)	0,0085
Длительность курения (более 20 лет) / Duration of smoking (more than 20 years)	12 (44,4%)	10 (90,9%)	46,5 (21,2; 71,8)%	2,05 (1,29; 3,24)	0,0085
Анемия / Anemia	37 (37,8%)	21 (63,6%)	25,9 (6,9; 44,9)%	1,69 (1,17; 2,42)	0,0096
Длительность приема иммуносупрессоров (более 10 лет) / Duration of immunosuppressant use (more than 10 years)	47 (41,2%)	7 (87,5%)	46,3 (21,6; 70,9)%	2,12 (1,51; 2,99)	0,0109
Тяжесть течения заболевания (Тяжелое) / Severity of the disease (Severe)	4 (19,0%)	54 (49,1%)	30,0 (10,8; 49,3)%	2,58 (1,05; 6,35)	0,0111
Время от начала заболевания до начала терапии глюкокортикоидами, лет $\geq 3,0$ / Time from disease onset to initiation of glucocorticoid therapy, years $\geq 3,0$	24 (33,8%)	21 (55,3%)	21,5 (2,2; 40,7)%	1,63 (1,06; 2,52)	0,0301
Количество переключений ГИБП или СИ (2) / Number of switchings of the hydraulic transmission or SI (2)	16 (43,2%)	10 (76,9%)	33,7 (5,8; 61,6)%	1,78 (1,11; 2,86)	0,0365
Статус курения (курит, но сейчас не курит) / Smoking status (Smoker, Smoked but currently does not smoke)	36 (38,7%)	22 (57,9%)	19,2 (0,6; 37,7)%	1,5 (1,03; 2,17)	0,0448
Пол (Мужской) / Gender (Male)	24 (38,1%)	34 (50,0%)	11,9 (-5,0; 28,8)%	1,31 (0,88; 1,95)	0,1705
Количество курсов терапии системными и/или топическими глюкокортикоидами в анамнезе (2 и более курсов) / Number of courses of therapy systemic and/or topical glucocorticoids in the anamnesis (2 or more courses)	16 (34,0%)	28 (46,7%)	12,6 (-5,9; 31,1)%	1,37 (0,85; 2,22)	0,1878
Наличие перерывов приема ГИБП или СИ в анамнезе / History of interruptions in taking GIBP or SI	43 (43,9%)	13 (59,1%)	15,2 (-7,6; 38,0)%	1,35 (0,89; 2,04)	0,1962
Количество сигарет в день (более 20 сигарет) / Number of cigarettes per day (more than 20 cigarettes)	20 (55,6%)	2 (100,0%)	44,4 (28,2; 60,7)%	1,8 (1,34; 2,41)	0,2153

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

ключевыми статистически значимыми факторами развития данного риска являются «Наличие и нежизнеугрожающих, и жизнеугрожающих осложнений», «Фенотипический вариант» и «Пенетрирующая форма», наличие каждого из которых повышает уровень риска развития жизнеугрожающих осложнений более чем в 3,3 раза.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОТРЕБНОСТИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

В табл. 3 представлен список оценок рисков влияющих факторов на риск потребности в хирургическом вмешательстве.

Из 27 рассмотренных факторов 23 имеют статистическую значимость влияния на риск развития потребности в хирургическом вмешательстве. Три ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются наличие и нежизнеугрожающих, и жизнеугрожающих осложнений в анамнезе и фенотипические варианты (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма). Наличие любого из этих ключевых факторов повышает уровень риска потребности в проведении хирургического вмешательства более чем в 16 раз.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОТРЕБНОСТИ В ПОВТОРНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

В табл. 4 представлен список оценок рисков влияющих факторов на риск потребности в повторном хирургическом вмешательстве. Из 26 представленных факторов только 17 имеют статистическую значимость влияния. Ключевым статистически значимым фактором данного риска является наличие нежизнеугрожающих и жизнеугрожающих осложнений в анамнезе, которые повышают его уровень более чем в 8 раз.

ФОРМИРОВАНИЕ РИСКОВЫХ КЛАССОВ

На основании полученных при однофакторном анализе основных факторов риска развития осложнений и потребности в хирургическом вмешательстве у больных болезнью Крона с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с помощью метода деревьев классификации построены алгоритмы определения риска неблагоприятного прогноза течения болезни Крона при наличии поражения верхних отделов ЖКТ.

Для оценки прогнозного качества построенного дерева решений использовались такие показатели, как AuROC, чувствительность и специфичность. AuROC — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AuROC, тем качественнее классификатор. Если значение AuROC меньше 0,75, то прогнозные качества дерева на низком уровне, при значениях 0,75–0,85 — прогнозные качества на среднем уровне, а значения выше 0,85 говорят о высоком прогнозном качестве модели. Чувствительность представляет собой долю истинно положительных результатов среди всех положительных, а специфичность, напротив, долю истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных.

Формирование рискованных классов развития осложнений

На основе комбинации пяти оказывающих наибольшее влияние на риск развития осложнений факторов («Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования», «Поражение аноректальной области», «Стриктурирующая форма», «Фенотипический вариант» и «Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет») построен алгоритм (рис. 1) и выделено 6 основных рискованных классов (табл. 5) развития осложнений.

На рис. 2 и в табл. 6 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного алгоритма. Значение AuROC равное 0,86 говорит о высоком прогнозном качестве смоделированного дерева решений. Если оценка риска $\geq 41,7\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае — отрицательный. При таком подходе, в 84,0% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 80,4% случаев — правильно идентифицировать отрицательный результат. Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень.

Формирование рискованных классов развития жизнеугрожающих осложнений

На основании комбинации оказывающих наибольшее влияние на риск развития осложнений факторов («Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная

Таблица 4

Список ключевых факторов влияния на целевой показатель «Необходимость повторного хирургического вмешательства»
(оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Table 4

List of key factors influencing the target indicator “Need for repeat surgery” (absolute risk assessments, risk change, relative risk)

Фактор / Factor	Необходимость повторного хирургического вмешательства: частота (риск, %) / Need for repeat surgery (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень P / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Наличие жизнеугрожающих осложнений в анамнезе / History of life-threatening complications	0 (0,0%)	26 (43,3%)	43,3	–	<0,0001
Наличие и жизнеугрожающих, и жизнеугрожающих осложнений / History of life-threatening complications: frequency (risk, %)	1 (1,4%)	25 (42,4%)	41,0 (28,1; 53,9)%	30,51 (4,26; 218,53)	<0,0001
Пенетрирующая форма / Penetrating form	10 (9,9%)	16 (53,3%)	43,4 (24,7; 62,2)%	5,39 (2,74; 10,60)	<0,0001
Количество жизнеугрожающих осложнений в анамнезе (2 и более осложнений) / Number of life-threatening complications in the anamnesis (2 or more complications)	2 (7,4%)	24 (72,7%)	65,3 (47,2; 83,4)%	9,82 (2,55; 37,87)	<0,0001
Длительность терапии биосимиляром (до 1 года) / Duration of therapy with biosimilar (up to 1 year)	3 (5,7%)	11 (52,4%)	46,7 (24,5; 69,0)%	9,25 (2,87; 29,89)	<0,0001
Наличие поражения подвздошной кишки проксимальнее терминального отдела / Presence of ileal lesion proximal to the terminal section	10 (11,6%)	16 (35,6%)	23,9 (8,4; 39,5)%	3,06 (1,51; 6,18)	0,0011
Возраст первого инструментального подтверждения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, лет ≥20,2 / Age of the first instrumental confirmation of gastrointestinal tract lesion in the anamnesis, years ≥20.2	2 (4,0%)	24 (29,6%)	25,6 (14,3; 37,0)%	7,41 (1,83; 30,00)	0,0004
Наличие белково-энергетической недостаточности / The presence of protein-energy malnutrition	8 (11,8%)	18 (38,3%)	26,5 (10,7; 42,4)%	3,26 (1,55; 6,86)	0,0008
Возраст первого выявления поражения проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта, лет ≥20,1 / Age at first detection of proximal gastrointestinal tract lesions, years ≥20.1	3 (5,8%)	23 (29,1%)	23,3 (11,5; 35,2)%	5,05 (1,60; 15,95)	0,0010

Окончание табл. 4 / Ending of the Table 4

Фактор / Factor	Необходимость повторного хирургического вмешательства: частота (риск, %) / Need for repeat surgery (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень Р / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Возраст постановки диагноза воспалительного заболевания кишечника, лет $\geq 30,0$ / Age at diagnosis of inflammatory bowel disease, years $\geq 30,0$	11 (12,4%)	15 (35,7%)	23,4 (7,3; 39,4)%	2,89 (1,46; 5,74)	0,0018
Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет $\geq 2,2$ / Time from onset of disease to diagnosis, years $\geq 2,2$	10 (12,0%)	16 (33,3%)	21,3 (6,2; 36,3)%	2,77 (1,37; 5,60)	0,0033
Длительность терапии оригинальным препаратом (более 10 лет) / Duration of therapy with the original drug (more than 10 years)	16 (19,0%)	2 (100,0%)	81,0 (72,6; 89,3)%	5,25 (3,38; 8,16)	0,0054
Анемия / Anemia	14 (14,3%)	12 (36,4%)	22,1 (4,3; 39,9)%	2,55 (1,31; 4,94)	0,0060
Длительность курения (более 20 лет) / Duration of smoking (more than 20 years)	4 (14,8%)	6 (54,5%)	39,7 (7,4; 72,1)%	3,68 (1,28; 10,55)	0,0117
Длительность приема иммуносупрессоров (более 10 лет) / Duration of immunosuppressant use (more than 10 years)	19 (16,7%)	4 (50,0%)	33,3 (-2,0; 68,6)%	3 (1,34; 6,71)	0,0198
Возраст первого появления симптомов заболевания, лет $\geq 20,0$ / Age of first onset of disease symptoms, years $\geq 20,0$	7 (11,5%)	19 (27,1%)	15,7 (2,5; 28,8)%	2,37 (1,07; 5,24)	0,0249
Терминальный илеит / Terminal ileitis	18 (16,7%)	8 (34,8%)	18,1 (-2,6; 38,8)%	2,09 (1,04; 4,21)	0,0479
Наличие компенсированной стриктуры / Presence of compensated stricture	10 (16,1%)	16 (30,2%)	14,1 (-1,3; 29,4)%	1,87 (0,93; 3,77)	0,0724
Статус курения (Курит) / Smoking status (Smoker)	20 (17,5%)	6 (35,3%)	17,8 (-6,0; 41,5)%	2,01 (0,94; 4,29)	0,0869
Наличие гормонорезистентности в анамнезе или в настоящее время / History of current presence of hormone resistance	14 (15,7%)	6 (30,0%)	14,3 (-7,2; 35,7)%	1,91 (0,84; 4,35)	0,1363
Наличие перерывов в приеме иммуносупрессоров в анамнезе / History of interruptions in taking immunosuppressants	14 (16,1%)	9 (25,7%)	9,6 (-6,8; 26,0)%	1,6 (0,76; 3,35)	0,2191
Непереносимость терапии иммуносупрессорами в анамнезе или в настоящее время / History of current intolerance to immunosuppressant therapy	12 (24,0%)	11 (15,3%)	-8,7 (-23,2; 5,7)%	0,64 (0,31; 1,33)	0,2258

Фактор / Factor	Необходимость повторного хирургического вмешательства: частота (риск, %) / Need for repeat surgery (risk, %)		Изменение риска (95% ДИ) / Change in risk (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) / Relative risk (95% CI)	Уровень Р / Level P
	Фактор: Нет / Factor: No	Фактор: Есть / Factor: Yes			
Наличие специфических гранулем в дебюте заболевания по данным гистологического исследования дистальных отделов желудочно-кишечного тракта / The presence of specific granulomas at the onset of the disease according to histological examination of the distal gastrointestinal tract	23 (21,9%)	3 (11,5%)	-10,4 (-25,0; 4,2)%	0,53 (0,17; 1,62)	0,2354
Возраст первого оперативного вмешательства по поводу жизнеугрожающего осложнения воспалительного заболевания кишечника, лет ≥28,8 / Age of first surgical intervention for life-threatening complication of inflammatory bowel disease, years ≥28.8	10 (37,0%)	16 (51,6%)	14,6 (-10,7; 39,9)%	1,39 (0,77; 2,54)	0,2655
Наличие внекишечных проявлений / Presence of extraintestinal manifestations	17 (23,3%)	9 (15,5%)	-7,8 (-21,2; 5,7)%	0,67 (0,32; 1,38)	0,2680
Наличие гормонозависимости в анамнезе или в настоящее время / History or current history of hormone dependence	13 (18,3%)	7 (18,4%)	0,1 (-15,1; 15,4)%	1,01 (0,44; 2,31)	0,9886

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 5

Рисковые классы развития осложнений по убыванию риска

Table 5

Risk classes of complications by decreasing risk

№	Определение класса / Class definition	Объем группы / Group size	Доля класса / Class share, %	Риск / Risk, %
1	Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования (Язва) & Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Пенетрирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет $\geq 1,5$ / Maximum degree of damage to the gastrointestinal mucosa according to endoscopic examination (Ulcer) & Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Perianal + Stricturing forms, Penetrating form, Perianal + Penetrating form) & Time from onset of disease to diagnosis, years ≥ 1.5	16	12,6	93,8
2	Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования (Язва) & Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Пенетрирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет $< 1,5$ / Maximum degree of damage to the gastrointestinal mucosa according to endoscopic examination (Ulcer) & Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Perianal + Stricturing forms, Penetrating form, Perianal + Penetrating form) & Time from onset of disease to diagnosis, years < 1.5	17	13,4	88,2
3	Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования (Нет поражения, Эрозия, Гиперемия) & Поражение аноректальной области (Есть) / Maximum degree of damage to the gastrointestinal mucosa according to endoscopic examination (No damage, Erosion, Hyperemia) & Damage to the anorectal region (Yes)	17	13,4	64,7
4	Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования (Язва) & Фенотипический вариант (Нестриктурирующая, непенетрирующая форма) / Maximum degree of damage to the gastrointestinal mucosa according to endoscopic examination (Ulcer) & Phenotypic variant (Non-stricturing, non-penetrating form)	20	15,7	45,0
5	Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования (Нет поражения, Эрозия, Гиперемия) & Поражение аноректальной области (Нет) & Стриктурирующая форма (Есть) / Maximum degree of damage to the gastrointestinal mucosa according to endoscopic examination (No damage, Erosion, Hyperemia) & Damage to the anorectal region (No) & Stricturing form (Yes)	12	9,4	41,7
6	Максимальная степень поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования (Нет поражения, Эрозия, Гиперемия) & Поражение аноректальной области (Нет) & Стриктурирующая форма (Нет) / Maximum degree of damage to the gastrointestinal mucosa according to endoscopic examination (No damage, Erosion, Hyperemia) & Damage to the anorectal region (No) & Stricturing form (Yes)	45	35,4	17,8

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

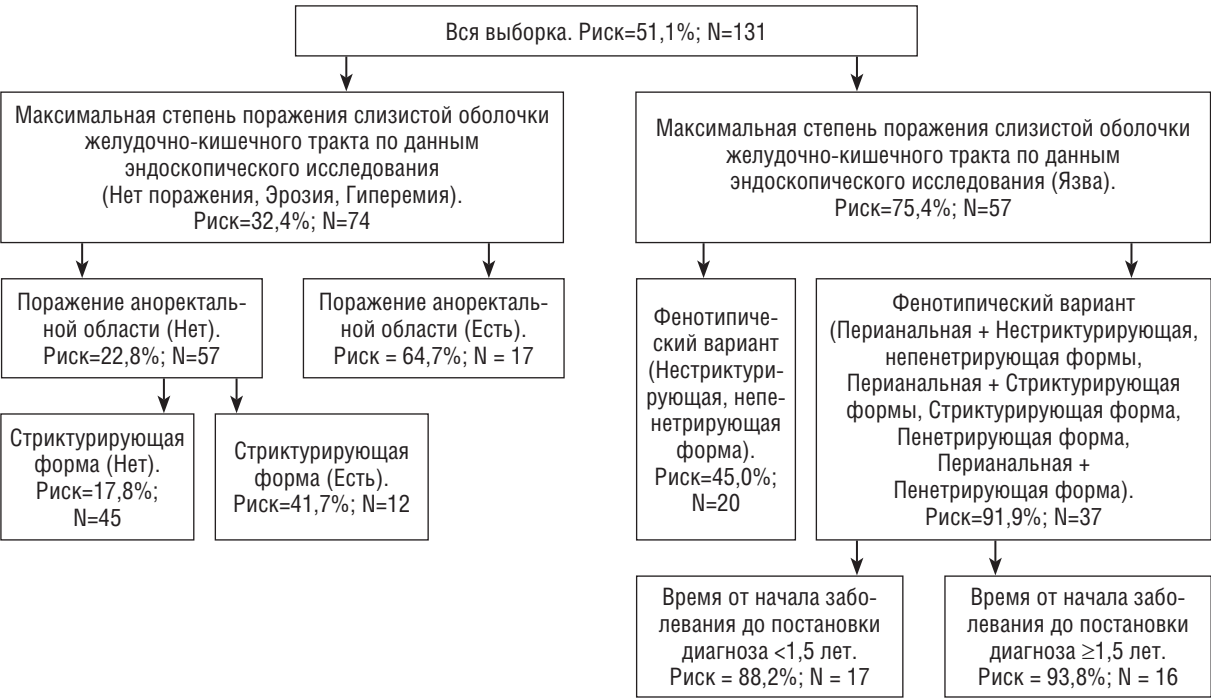


Рис. 1. Алгоритм (дерево решений) определения риска развития осложнений (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 1. Algorithm (decision tree) for determining the risk of complications (the figure is prepared by the authors)

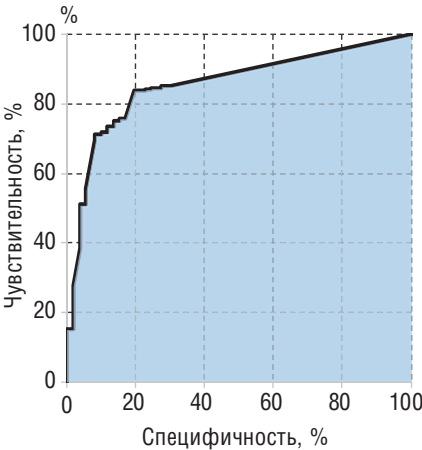


Рис. 2. ROC-кривая для показателя риска развития осложнений (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 2. ROC-curve for the risk indicator for developing complications (the figure is prepared by the authors)

Таблица 6

Прогнозные показатели качества построенного дерева решений для показателя риска развития осложнений

Table 6

Predictive indicators of the quality of the constructed decision tree for the risk indicator of complications

Параметр / Parameter	Показатель / Indicator
Точка отсечения / Cutoff point	41,7%
AuROC	0,86
Чувствительность / Sensitivity	84,0%
Специфичность / Specificity	80,4%
Эффективность / Efficiency	82,2%

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

+ Пенетрирующая форма)», «Фенотипический вариант (Пенетрирующая форма)» и «Пораженные отделы (Подвздошная с тощей, Тощая и вышележащие отделы)» построен алгоритм (рис. 3) и выделено 5 основных рисков классов (табл. 7) развития жизнеугрожающих осложнений.

На рис. 4 и в табл. 8 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного алгоритма. Значение

AuROC равное 0,77 говорит о среднем прогножном качестве смоделированного алгоритма. Если оценка риска $\geq 86,7\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае — отрицательный. При таком подходе, в 59,0% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 90,9% случаях — правильно идентифицировать отрицательный результат.

Таблица 7

Рисковые классы развития жизнеугрожающих осложнений по убыванию риска

Table 7

Risk classes for the development of life-threatening complications in descending order of risk

№	Определение класса / Class definition	Объем группы / Group size	Доля класса / Class share, %	Риск / Risk, %
1	Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Перианальная форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Фенотипический вариант (Пенетрирующая форма) & Пораженные отделы (Подвздошная с тощей, Тошая и вышележащие отделы) / Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Penetrating form, Perianal + Stricturing form, Stricturing form, Perianal + Penetrating form) & Phenotypic variant (Penetrating form) & Affected sections (Ileum with jejunum, Jejunum and overlying sections)	13	11,1	100,0
2	Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Фенотипический вариант (Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет $\geq 3,9$ / Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Penetrating form, Perianal + Stricturing form, Stricturing form, Perianal + Penetrating form) & Phenotypic variant (Perianal + Stricturing forms, Stricturing form, Perianal + Penetrating form) & Time from onset of disease to diagnosis, years $\geq 3,9$	10	8,5	90,0
3	Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Фенотипический вариант (Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Пораженные отделы (Подвздошная и вышележащие отделы) / Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Penetrating form, Perianal + Stricturing forms, Stricturing form, Perianal + Penetrating form) & Phenotypic variant (Penetrating form) & Affected sections (Ileal and upper sections)	15	12,8	86,7
4	Фенотипический вариант (Перианальная + Нестриктурирующая, непенетрирующая формы, Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Фенотипический вариант (Пенетрирующая форма, Перианальная + Стриктурирующая формы, Стриктурирующая форма, Перианальная + Пенетрирующая форма) & Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет $< 3,9$ / Phenotypic variant (Perianal + Non-stricturing, non-penetrating forms, Penetrating form, Perianal + Stricturing forms, Stricturing form, Perianal + Penetrating form) & Phenotypic variant (Perianal + Stricturing forms, Stricturing form, Perianal + Penetrating form) & Time from onset of disease to diagnosis, years $< 3,9$	26	22,2	61,5
5	Фенотипический вариант (Нестриктурирующая, непенетрирующая форма) / Phenotypic variant (Non-stricturing, non-penetrating form)	53	45,3	9,4

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

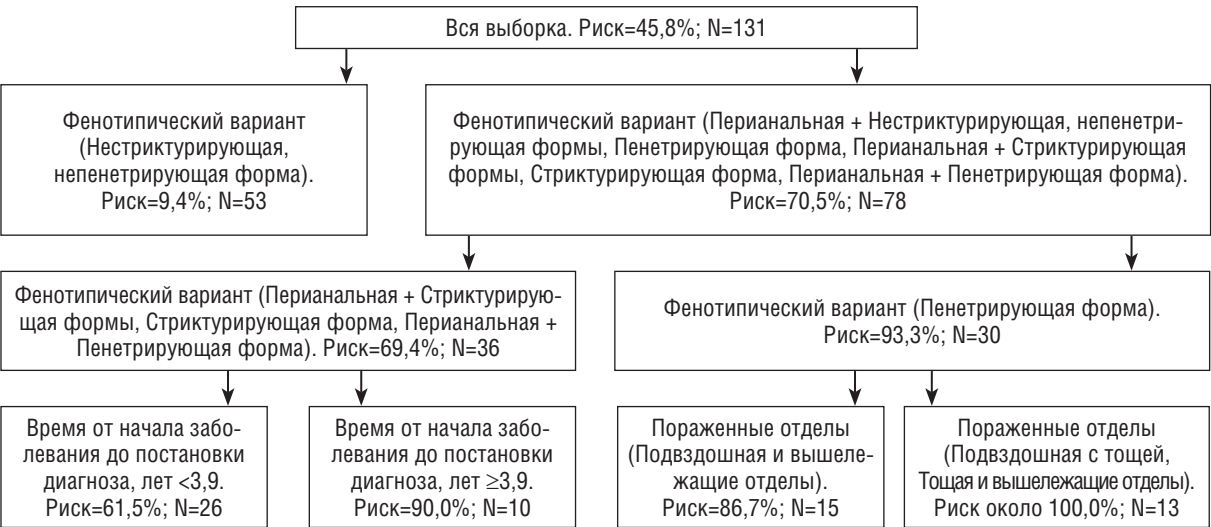


Рис. 3. Алгоритм (дерево решений) определения риска развития жизнеугрожающих осложнений (рисунок подготовлен авторами)
Fig. 3. Algorithm (decision tree) for determining the risk of developing life-threatening complications (the figure is prepared by the authors)

Таблица 8
Прогнозные показатели качества построенного дерева решений для показателя риска развития жизнеугрожающих осложнений
Table 8
Predictive indicators of the quality of the constructed decision tree for the risk indicator of developing life-threatening complications

Параметр / Parameter	Показатель / Indicator
Точка отсечения / Cutoff point	86,7%
AuROC	0,77
Чувствительность / Sensitivity	59,0%
Специфичность / Specificity	90,9%
Эффективность / Efficiency	74,9%

Таблица составлена авторами /
The table is prepared by the authors

Прогнозное значение построенной модели имеет высокий уровень.

Формирование рисковых классов развития потребности в хирургическом вмешательстве

На основании комбинации факторов, оказывающих наибольшее влияние на риск развития потребности в хирургическом лечении («Пенетрирующая форма» и «Пораженные отделы (Подвздошная с тощей, Тощая и вышележащие отделы)») построен алго-

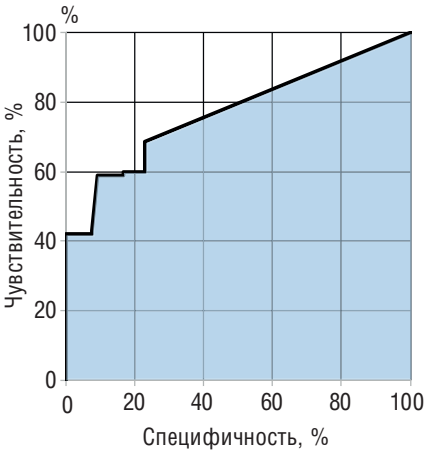


Рис. 4. ROC-кривая для показателя риска развития жизнеугрожающих осложнений (рисунок подготовлен авторами)
Fig. 4. ROC curve for the risk indicator of developing life-threatening complications (the figure is prepared by the authors)

ритм (рис. 5) и выделено 4 основных рисковых класса (табл. 9) развития потребности в хирургическом лечении.

На рис. 6 и в табл. 10 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного алгоритма.

Значение AuROC равное 0,96 говорит о высоком прогнозном качестве смоделированного дерева решений. Если оценка риска $\geq 72,4\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае — отрицательный. При таком подходе,

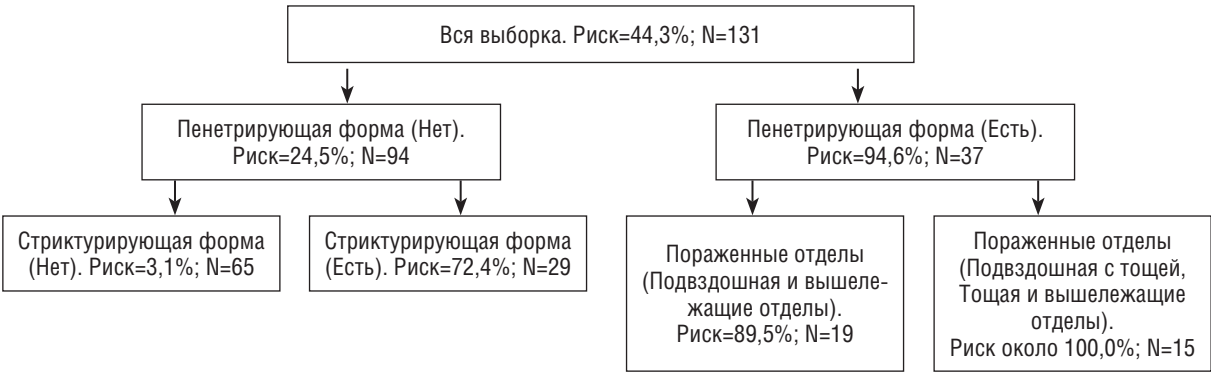


Рис. 5. Алгоритм (дерево решений) определения риска развития необходимости хирургического вмешательства (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 5. Algorithm (decision tree) for determining the risk of developing the need for surgical intervention (the figure is prepared by the authors)

Таблица 9

Рисковые классы развития потребности в хирургическом вмешательстве по убыванию риска

Table 9

Risk classes for the development of the need for surgical intervention in descending order of risk

№	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Пенетрирующая форма (Есть) & Пораженные отделы (Подвздошная с тощей, Тощая и вышележащие отделы) / Penetrating form (Yes) & Affected sections (Iliac with jejunum, Jejunum and overlying sections)	15	11,7	100,0
2	Пенетрирующая форма (Есть) & Пораженные отделы (Подвздошная и вышележащие отделы) / Penetrating form (Yes) & Affected sections (Iliac and overlying sections)	19	14,8	89,5
3	Пенетрирующая форма (Нет) & Стриктурирующая форма (Есть) / Penetrating form (No) & Strictureing form (Yes)	29	22,7	72,4
4	Пенетрирующая форма (Нет) & Стриктурирующая форма (Нет) / Penetrating form (No) & Strictureing form (No)	65	50,8	3,1

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

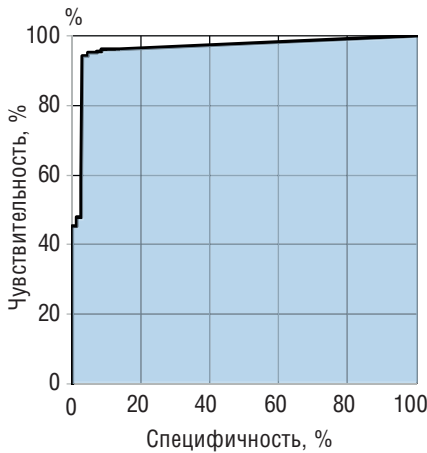


Рис. 6. ROC-кривая для показателя риска развития потребности в хирургическом вмешательстве (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 6. ROC curve for the risk indicator of developing the need for surgical intervention (the figure is prepared by the authors)

Таблица 10

Прогнозные показатели качества построенного дерева решений для показателя риска потребности в хирургическом вмешательстве

Table 10

Predictive indicators of the quality of the constructed decision tree for the risk indicator of the need for surgical intervention

Параметр / Parameter	Показатель / Indicator
Точка отсечения / Cutoff point	72,4%
AuROC	0,96
Чувствительность / Sensitivity	94,4%
Специфичность / Specificity	96,9%
Эффективность/ Efficiency	95,7%

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

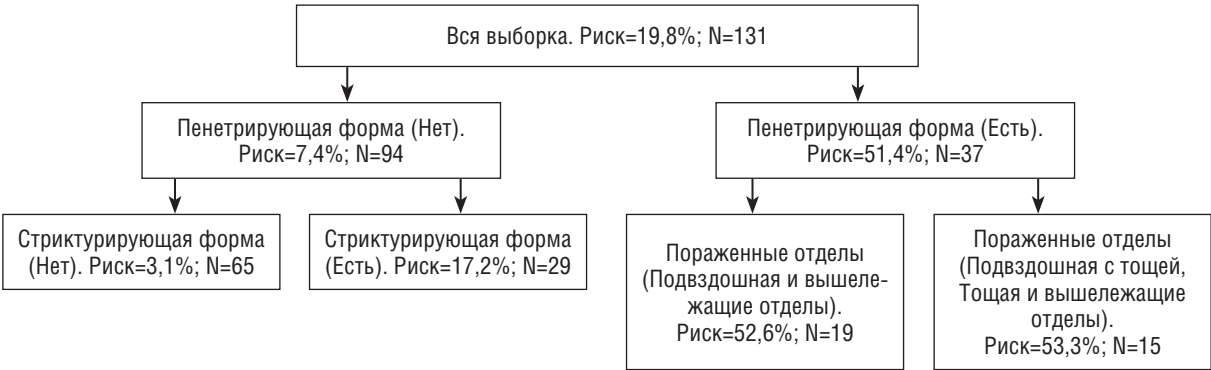


Рис. 7. Алгоритм (дерево решений) определения риска развития необходимости хирургического вмешательства (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 7. Algorithm (decision tree) for determining the risk of developing the need for surgical intervention (the figure is prepared by the authors)

Таблица 11

Рисковые классы для показателя риска развития потребности проведения повторного хирургического вмешательства по убыванию риска

Table 11

Risk classes for the risk indicator of developing the need for repeated surgical intervention in descending order of risk

№	Определение класса ./ Class definition	Объем группы / Group size	Доля класса / Class share, %	Риск / Risk, %
1	Пенетрирующая форма (Есть) & Пораженные отделы (Подвздошная с тощей, Тошая и вышележащие отделы) / Penetrating form (Yes) & Affected sections (Iliac with jejunum, Jejunum and overlying sections)	15	11,7	53,3
2	Пенетрирующая форма (Есть) & Пораженные отделы (Подвздошная и вышележащие отделы) / Penetrating form (Yes) & Affected sections (Iliac and overlying sections)	19	14,8	52,6
3	Пенетрирующая форма (Нет) & Стриктурирующая форма (Есть) / Penetrating form (No) & Stricturing form (Yes)	29	22,7	17,2
4	Пенетрирующая форма (Нет) & Стриктурирующая форма (Нет) / Penetrating form (No) & Stricturing form (No)	65	50,8	3,1

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

в 94,4% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 96,9% случаев — правильно идентифицировать отрицательный результат. Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень.

На риск развития потребности в повторном хирургическом вмешательстве наибольшее влияние оказывали те же факторы, что и на потребность в хирургическом лечении в целом.

На основании комбинации этих факторов («Пенетрирующая форма» и «Пораженные отделы (Подвздошная с тощей, Тошая и вышележащие отделы)») построен алгоритм (рис. 7) и выделено 4 основных рисковых

класса (см. табл. 11) развития риска потребности в повторном хирургическом лечении.

На рис. 8 и в табл. 12 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного алгоритма.

Значение AuROC равное 0,86 говорит о высоком прогнозном качестве смоделированного дерева решений. Если оценка риска $\geq 17,2\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае — отрицательный. При таком подходе, в 92,0% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 61,2% случаев — правильно идентифицировать отрицательный результат. Прогнозное

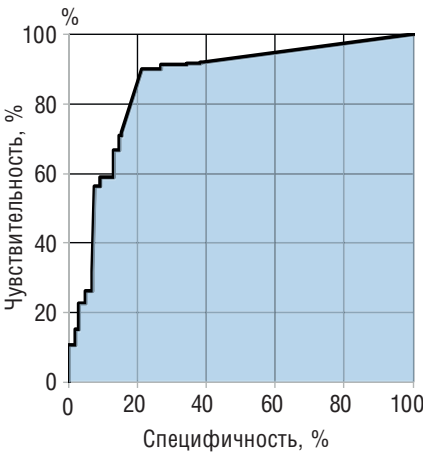


Рис. 8. ROC-кривая для целевого показателя «Необходимость повторного хирургического вмешательства» (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 8. ROC curve for the target indicator “Need for repeat surgery” (the figure is prepared by the authors)

Таблица 12

Прогнозные показатели качества построенного дерева решений для целевого показателя «Необходимость повторного хирургического вмешательства»

Table 12

Predictive indicators of the quality of the constructed decision tree for the target indicator “Need for repeated surgical intervention”

Параметр / Parameter	Показатель / Indicator
Точка отсечения / Cutoff point	17,2%
AuROC	0,86
Чувствительность / Sensitivity	92,0%
Специфичность / Specificity	61,2%
Эффективность / Efficiency	76,6%

Таблица составлена авторами /
The table is prepared by the authors

качество построенной модели имеет высокий уровень.

ОБСУЖДЕНИЕ

Само по себе поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта является общепризнанным фактором плохого прогноза течения болезни Крона. В ходе нашего исследования мы проанализировали риск развития неблагоприятного течения заболевания в зависимости от поражения конкретных проксимальных отделов пищеварительного тракта, а также влияния на характер течения и частоту возникновения осложнений и по-

требности в проведении хирургического лечения основных, выявленных в ходе исследования параметров, таких как пол, время, распространенность поражения, фенотип, выраженность поражения слизистой оболочки, тяжесть атаки в дебюте заболевания, наличие внекишечных проявлений и сопутствующих заболеваний и др.

В результате проведенного анализа показано, что основными статистически значимыми факторами риска развития осложнений являются наличие анемии вне зависимости от степени тяжести, глубина и площадь язвенного поражения слизистой и тяжесть атаки в дебюте заболевания с уровнями абсолютного риска более 74,1%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития осложнений более чем в 2,1 раза. При комбинации вышеперечисленных факторов и времени от начала заболевания до постановки диагноза $\geq 1,5$ лет, уровень риска повышается до 93,8%.

Ключевыми статистически значимыми факторами риска развития жизнеугрожающих осложнений, а также потребности в хирургическом вмешательстве, являются наличие и нежизнеугрожающих, и жизнеугрожающих осложнений в анамнезе, осложненных фенотипов заболевания (B2 и B3 фенотип, а также перианальная болезнь Крона в сочетании с любым из фенотипов) с уровнями абсолютного риска более 70,5% — для риска развития жизнеугрожающих осложнений и более 73,1% — для потребности в хирургическом вмешательстве. Наличие одного из ключевых факторов повышает уровни риска более чем в 3,3 раза и более чем в 16 раз соответственно. При этом в случае комбинации осложненных фенотипов заболевания (B2, B3, перианальной болезни Крона), особенно с пенетрирующей формой, с поражением тощей или подвздошной и тощей кишки, уровень риска развития потребности в хирургическом вмешательстве становится равным почти 100%.

На потребность в повторном хирургическом вмешательстве оказывают влияние такие факторы, как наличие в анамнезе и нежизнеугрожающих, и жизнеугрожающих осложнений с уровнями абсолютного риска более 42,4%. Присутствие хотя бы одного из ключевых факторов повышает уровень риска более чем в 8 раз. При сочетании у одного больного пенетрирующей формы и поражения тощей или подвздошной и тощей кишки риск потребности в повторном хирургическом вмешательстве возрастает до 53%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ уровней риска неблагоприятного прогноза с построением четких схем оценки риска дает возможность быстрой оценки прогноза заболевания у новых пациентов, а следовательно, и определения показаний к раннему назначению генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммуносупрессоров, позволяя тем самым модифицировать течение заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — Сегаль А.М., Успенский Ю.П. Сбор данных — Сегаль А.М., Калинина А.В., Жигалова Т.Н. Анализ и интерпретация — Сегаль А.М., Успенский Ю.П. Написание текста — Сегаль А.М., Успенский Ю.П., Жигалова Т.Н.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Study concept and design — Segal A.M., Uspenskiy Yu.P. Data collection — Segal A.M., Kalinina A.V., Zhigalova T.N. Analysis and interpretation — Segal A.M., Uspenskiy Yu.P. Manuscript writing — Segal A.M., Uspenskiy Yu.P., Zhigalova T.N. All authors read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:17–30.
2. Mak W.Y., Zhao M., Ng S.C. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2020;35:380–389.
3. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
4. Truta B., Begum F., Datta L.W. NIDDK IBD Genetics Consortium; Brant SR. Inflammatory Bowel Diseases Before and After 1990. *Gastro Hep Adv.* 2023;2(1):22–32. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.08.001>.
5. Leddin D., Tamim H., Levy A.R. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in eastern Canada: a population database study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-140>.
6. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–e30.
7. Loftus E.V., Schoenfeld P., Sandborn W.J. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2002;1(16):51–60.
8. Shivashankar R., Tremaine W.J., Harmsen W.S., Loftus E.V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Jr. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(6):857–863.
9. Ng S.C., Kaplan G.G., Tang W. et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2019;114:107–115.
10. Cosnes J., Cattan S., Blain A. [et al.]. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2002;4(8):244–250.
11. Ogasawara K., Hiraga H., Sasaki Y., Hiraga N., Higuuchi N. et al. A Logistic Regression Model for Predicting the Risk of Subsequent Surgery among Patients with Newly Diagnosed Crohn's Disease Using a Brute Force Method. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(23):3587. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233587>.
12. Nylund K., Leh S., Immarvoll H. et al. Crohn's disease: Comparison of in vitro ultrasonographic images and histology. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:719–726.
13. Lazarev M., Huang C., Bitton A. et al. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:106–112. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.389>.
14. Banerjee S., Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:185–202.

15. Burakoff R. Gastroduodenal Crohn's disease. In: Bayless T.M., Hanauer S.B., editors. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001:421–423.
16. Isaacs K.L. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12:451–462.
17. Reynolds H.L., Stellato T.A. Crohn's disease of the foregut. *Surg Clin North Am*. 2001;81:117–135.
18. Ingle S.B., Pujari G.P., Patle Y.G., Nagoba B.S. An unusual case of Crohn's disease with isolated gastric involvement. *J Crohns Colitis*. 2011;5:69–70.
19. Волкова Н.Л., Ревнова М.О., Габрусская Т.В., Маркова Д.О. Воспалительные заболевания кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(2):72–74.
20. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт; 2019.
21. Greuter T., Piller A., Fournier N. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1399–1409.
22. Oh E.H., Oh K., Han M. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors. *PLoS One*. 2017;12:e0177479.
23. Olbjørn C., Nakstad B., Småstuen M.C., Thiis-Evensen E., Vatn M.H., Perminow G. Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn's disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:1425–1431.
24. Van Hogezaand R., Witte A., Veenendaal R., Wagtmans M., Lamers C., Proximal Crohn's disease: Review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm. Bowel Dis*. 2001;7:328–337. <https://doi.org/10.1097/00054725-200111000-00010>.
25. Игнатъева В.И., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):19–25.
26. Goodhand J., Dawson R., Hefferon M., Tshuma N., Swanson G., Wahed M., et al. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):947–52. <https://doi.org/10.1002/ibd.21145>.
27. Успенский Ю.П., Древаль Р.О., Иванов С.В. Болезнь Крона: фармакоэкономические аспекты ведения пациентов. *Университетский терапевтический вестник*. 2020;2(1):98–99.
28. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Гнутов А.А., Калинина Е.Ю., Федотова Е.П. и др. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Клинический случай с развитием гангренозной пиодермии. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(1):153–175. <https://doi.org/https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014>.
29. Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению болезни Крона. *Университетский терапевтический вестник*. 2021;1:71–85.
30. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Сегаль А.М., Магомедова А.М. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Университетский терапевтический вестник*. 2023;5(2):68–84.
31. Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г., Левитская А.В. Язвенный колит и болезнь Крона: проблемы дифференциальной диагностики. *Университетский терапевтический вестник*. 2023;5(3):31–41.
32. Калимолдина Г.К., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Муздубаева Ж.Е. Об эффективности генной инженерной биологической терапии при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. *Университетский терапевтический вестник*. 2023;5:86–88.
33. Успенский Ю.П., Гулунов З.Х., Корбесова Н.Г. Болезнь Крона: поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(2):32–46.
34. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Красичков А.С., Каплун Д.И., Лыкова Е.П. и др. Дифференциальная диагностика иммуновоспалительного поражения толстой кишки при язвенном колите и болезни Крона в раннем периоде течения заболевания: клинические, эндоскопические и гистологические аспекты. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(2):82–97.
35. Федосеева Н.Н., Томилина Н.В., Шарапова Л.П. Региональный опыт применения препарата ведолизумаб у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(2):107–116.
36. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Поражения полости рта при болезни Крона (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2023;(34):20–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-20-23>.
37. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. *Врач*. 2021;32(10):25–27. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-04>.
38. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Гнутов А.А., Калинина Е.Ю., Федотова Е.П. и др. Гангренозная пиодермия у пациента с дебютом воспалительного заболевания кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;217(9):261–273. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-261-273>.

39. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказыбаева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колонпроктология*. 2022;21(1):37–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49>.
40. Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра. *Колонпроктология*. 2023;22(1):65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
10. Cosnes J., Cattan S., Blain A. [et al.]. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2002;4(8):244–250.
11. Ogasawara K., Hiraga H., Sasaki Y., Hiraga N., Higuichi N. et al. A Logistic Regression Model for Predicting the Risk of Subsequent Surgery among Patients with Newly Diagnosed Crohn's Disease Using a Brute Force Method. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(23):3587. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233587>.
12. Nylund K., Leh S., Immervoll H. et al. Crohn's disease: Comparison of in vitro ultrasonographic images and histology. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:719–726.
13. Lazarev M., Huang C., Bitton A. et al. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:106–112. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.389>.
14. Banerjee S., Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:185–202.
15. Burakoff R. Gastroduodenal Crohn's disease. In: Bayless T.M., Hanauer S.B., editors. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001:421–423.
16. Isaacs K.L. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12:451–462.
17. Reynolds H.L., Stellato T.A. Crohn's disease of the foregut. *Surg Clin North Am*. 2001;81:117–135.
18. Ingle S.B., Pujari G.P., Patle Y.G., Nagoba B.S. An unusual case of Crohn's disease with isolated gastric involvement. *J Crohns Colitis*. 2011;5:69–70.
19. Volkova N.L., Revnova M.O., Gabrusskaya T.V., Markova D.O. Inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy Detskoy Dietologii*. 2013;11(2):72–74. (In Russ.).
20. Kornienko E.A. Inflammatory bowel diseases in children. Moscow: Prima Print; 2019. (In Russ.).
21. Greuter T., Piller A., Fournier N. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1399–1409.
22. Oh E.H., Oh K., Han M. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors. *PLoS One*. 2017;12:e0177479.
23. Olbjørn C., Nakstad B., Småstuen M.C., Thiis-Evensen E., Vatn M.H., Perminow G. Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn's disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:1425–1431.
24. Van Hogezaand R., Witte A., Veenendaal R., Wagtmans M., Lamers C., Proximal Crohn's disease: Re-

REFERENCES

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:17–30.
2. Mak W.Y., Zhao M., Ng S.C. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35:380–389.
3. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
4. Truta B., Begum F., Datta L.W. NIDDK IBD Genetics Consortium; Brant SR. Inflammatory Bowel Diseases Before and After 1990. *Gastro Hep Adv*. 2023;2(1):22–32. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.08.001>.
5. Leddin D., Tamim H., Levy A.R. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in eastern Canada: a population database study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-140>.
6. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–e30.
7. Loftus E.V., Schoenfeld P., Sandborn W.J. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2002;16(1):51–60.
8. Shivashankar R., Tremaine W.J., Harmsen W.S., Loftus E.V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 Through 2010. *Jr. Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857–863.
9. Ng S.C., Kaplan G.G., Tang W. et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2019;114:107–115.

- view of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001;7:328–337. <https://doi.org/10.1097/00054725-200111000-00010>.
25. Ignatyeva V.I., Avksentyeva M.V., Omelyanovsky V.V., Derkach E.V. Socioeconomic burden of inflammatory bowel diseases in the Russian Federation. *Preventive Medicine.* 2020;23(2):19–25. (In Russ.).
 26. Goodhand J., Dawson R., Hefferon M., Tshuma N., Swanson G., Wahed M., et al. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(6):947–52. <https://doi.org/10.1002/ibd.21145>.
 27. Uspensky Yu.P., Dreval R.O., Ivanov S.V. Crohn's disease: pharmaco-economic aspects of patient management. *University Therapeutic Journal.* 2020;2(1):98–99. (In Russ.).
 28. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A., Gnutov A.A., Kalinina E.Yu., Fedotova E.P., et al. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel diseases. A clinical case with the development of gangrenous pyoderma. *University Therapeutic Journal.* 2024;6(1):153–175. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014>.
 29. Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *University Therapeutic Journal.* 2021; 1: 71–85. (In Russ.).
 30. Uspensky Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A., Segal A.M., Magomedova A.M. Features of complicated course and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal.* 2023;5(2):68–84. (In Russ.).
 31. Budzinskaya A.A., Belousova E.A., Tereshchenko S.G., Levitskaya A.V. Ulcerative colitis and Crohn's disease: problems of differential diagnostics. *University Therapeutic Journal.* 2023;5(3):31–41. (In Russ.).
 32. Kalimoldina G.K., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Muzdubaeva Zh.E. On the effectiveness of genetic engineering biological therapy for chronic inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal.* 2023;5:86–88. (In Russ.).
 33. Uspensky Yu.P., Gulunov Z.Kh., Korbesova N.G. Crohn's disease: lesions of the esophagus, stomach, and duodenum. *University Therapeutic Journal.* 2024;6(2):32–46. (In Russ.).
 34. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Krasichkov A.S., Kaplun D.I., Lykova E.P., et al. Differential diagnostics of immune-mediated inflammatory colon lesions in ulcerative colitis and Crohn's disease in the early stages of the disease: clinical, endoscopic, and histological aspects. *University Therapeutic Journal.* 2024;6(2):82–97. (In Russ.).
 35. Fedoseeva N.N., Tomilina N.V., Sharapova L.P. Regional experience with the use of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal.* 2024;6(2):107–116. (In Russ.).
 36. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Oral lesions in Crohn's disease (clinical case). *Medical alphabet.* 2023;(34):20–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-20-23>.
 37. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Oral lesions in inflammatory bowel diseases. *Vrach.* 2021;32(10):25–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-04>.
 38. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A., Gnutov A.A., Kalinina E.Yu., Fedotova E.P. et al. Pyoderma gangrenosum in a patient with onset of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;217(9):261–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-261-273>.
 39. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. North-West registry of patients with inflammatory bowel diseases: achievements and lessons. *Coloproctology.* 2022;21(1):37–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49>.
 40. Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and demographic characteristics and treatment approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. First results of the National Registry analysis. *Coloproctology.* 2023;22(1):65–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Анастасия Михайловна Сегаль** — врач-гастроэнтеролог, Городская клиническая больница № 9; ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; врач-гастроэнтеролог, ООО «ПолиКлиника ЭКСПЕРТ». E-mail: segalam@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4326-8730>

Юрий Павлович Успенский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: uspenskiy65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>; SPIN: 7306-1228

AUTHORS' INFO

✉ **Anastasia M. Segal** — gastroenterologist, City Clinical Hospital No. 9; assistant of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; gastroenterologist, PolyClinic EXPERT. E-mail: segalam@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4326-8730>

Yuriy P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Chief Non-Staff Gastroenterologist of Saint Petersburg, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: uspenskiy65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>; SPIN: 7306-1228

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Николаевна Жигалова — к.м.н., руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника.

E-mail: zhigalova_t_n@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-7600-541X>

Анастасия Витальевна Калинина — врач-гастроэнтеролог отделения для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника, Городская клиническая больница № 31; врач-гастроэнтеролог, ООО «ПолиКлиника ЭКСПЕРТ».

E-mail: gastro-kalinina@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0006-2673-3431>

AUTHORS' INFO

Tatyana N. Zhigalova — Cand. Sci. (Med.), Head of the City Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases.

E-mail: zhigalova_t_n@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-7600-541X>

Anastasia V. Kalinina — gastroenterologist of the Department for providing medical care to patients with inflammatory bowel diseases, City Clinical Hospital No. 31; gastroenterologist, "PolyClinic EXPERT". E-mail: gastro-kalinina@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0006-2673-3431>

УДК 616.34-008.314.4-053.9+616.314-089.28-036.82+612.311.1
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.98.75.011>

ВЛИЯНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НА ФУНКЦИЮ КИШЕЧНИКА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Камиль Аличубанович Керимханов, Андрей Константинович Иорданишвили

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,
Российская Федерация

Для цитирования: Керимханов К.А., Иорданишвили А.К. Влияние жевательной эффективности на функцию кишечника у пожилых пациентов. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):170–175.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.98.75.011>.

Поступила: 16.01.2026

Одобрена: 06.02.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Полость рта является начальным отделом пищеварительной системы, а эффективность пережевывания пищи важна для нормального функционирования органов желудочно-кишечного тракта и обмена веществ. Поэтому интерес представляет изучение влияния нарушений жевательной функции на клиническое течение синдрома констипации. **Цель исследования** — изучить влияние восстановления целостности зубных рядов путем стоматологической ортопедической реабилитации на клиническое течение синдрома констипации. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 72 пациента в возрасте от 61 до 73 лет, которые страдали дефектами зубных рядов различной протяженности и нарушениями функции кишечника в виде брадиэнтерии различной степени тяжести. Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от использования для их стоматологической ортопедической реабилитации зубных протезов: несъемные зубные конструкции при частичной потере зубов, условно-съемные зубопротезные конструкции на дентальных имплантатах при полной потере зубов и съемные акриловые зубные протезы при полной потере зубов. По анамнестическим данным оценивали тяжесть течения синдрома констипации до и спустя 1,5–2 месяца после завершения зубного протезирования. Степень восстановления жевательной эффективности оценивали с применением статического метода исследования. **Результаты.** Установили, что, несмотря на использование различных конструкций зубных протезов (несъемные и съемные), при восстановлении жевательной эффективности у пожилых пациентов от 30,0 до 85,0%, стоматологическая ортопедическая реабилитация не привела к положительной динамике в тяжести течения брадиэнтерии. Очевидно, таким пациентам для устранения синдрома констипации, кроме восстановления целостности зубных рядов зубными протезами, необходимо специальное лечение у врача-интерниста. **Заключение.** Потеря естественных зубов и ее лечение с помощью различных конструкций зубных протезов не влияют на тяжесть синдрома констипации. Поэтому в комплексном лечении синдрома констипации необходимо участие врача-гастроэнтеролога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: люди пожилого возраста, синдром констипации, брадиэнтерия, зубные протезы, функция жевания, стоматологическая ортопедическая реабилитация, зубное протезирование

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

✉ Андрей Константинович Иорданишвили. E-mail: professoraki@mail.ru

© Керимханов К.А., Иорданишвили А.К., 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.98.75.011>

THE EFFECT OF CHEWING EFFICIENCY ON INTESTINAL FUNCTION IN ELDERLY PATIENTS

Kamil A. Kerimkhanov, Andrey K. Iordanishvili

Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

For citation: Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K. The effect of chewing efficiency on intestinal function in elderly patients. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):170–175. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.98.75.011>.

Received: 16.01.2026

Revised: 06.02.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. The oral cavity is the initial section of the gastrointestinal tract, and effective chewing is important for the normal functioning of gastrointestinal organs and metabolism. Therefore, it is of interest to study how impaired chewing function affects the clinical course of constipation syndrome. **Aim.** To study the effect of restoring the integrity of the dentition through dental orthopedic rehabilitation on the clinical course of constipation syndrome. **Materials and methods.** The study included 72 patients aged 61–73 years who suffered from dentition defects of varying extent and intestinal dysfunction in the form of bradyenteria of varying severity. Patients were divided into 3 groups depending on the type of dental prostheses used for their orthopedic rehabilitation: fixed dental prostheses for partial tooth loss; semi-removable prosthetic constructions on dental implants for complete tooth loss; removable acrylic dentures for complete tooth loss. The severity of constipation syndrome was assessed based on anamnestic data before and 1.5–2 months after completion of dental prosthetics. The degree of restoration of chewing efficiency was assessed using a static research method. **Results.** It was found that despite the use of various types of dental prostheses (fixed and removable) and restoration of chewing efficiency in elderly patients from 30.0 to 85.0%, dental orthopedic rehabilitation did not lead to positive changes in the severity of bradyenteria. Obviously, such patients need special treatment by an internist in addition to restoration of the dentition with dentures to eliminate constipation syndrome. **Conclusion.** Loss of natural teeth and their replacement with various types of dentures do not affect the severity of constipation syndrome. Therefore, comprehensive treatment of constipation syndrome requires the involvement of a gastroenterologist.

KEYWORDS: elderly people, constipation syndrome, bradyenteria, dentures, chewing function, dental orthopedic rehabilitation, dental prosthetics

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

✉ Andrey K. Iordanishvili. E-mail: professoraki@mail.ru

© Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K., 2026

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большее количество взрослых людей страдают синдромом констипации, встречаемость которого увеличивается с возрастом [1, 2]. Со временем у взрослых людей нарастает потеря естественных зубов, а более половины из них нуждаются в зубном протезировании, особенно люди старших возрастных групп [3, 4]. При этом главной причиной утраты естественных зубов в пожилом и старческом возрасте является хронический генерализованный пародонтит [5, 6]. Известно, что наличие у пациентов синдрома констипации неблагоприятно влияет на состояние органов сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также на психическое здоровье людей [7, 8]. Полость рта является начальным отделом желудочно-кишечного тракта, а эффективность пережевывания пищи важна для нормального функционирования органов желудочно-кишечного тракта и обмена веществ, поэтому исследование влияния нарушений жевательной функции на клиническое течение синдрома констипации представляет теоретический и практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние восстановления целостности зубных рядов путем стоматологической ортопедической реабилитации на клиническое течение синдрома констипации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследовании приняли участие 72 (14 мужчин и 58 женщин) человека в возрасте от 61 до 73 лет, которые страдали дефектами зубных рядов различной протяженности и нарушениями функции кишечника в виде брадиэнтерии различной степени тяжести. В зависимости от протяженности дефектов зубных рядов и использованных методов восстановления их целостности пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 26 (7 мужчин и 19 женщин) человек, которые имели частичные дефекты зубных рядов (K08.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)), а их целостность была восстановлена несъемными зубными протезами, в том числе на дентальных имплантатах. Во 2-ю группу вошли 19 (3 мужчины и 16 женщин) человек, которые имели полную утрату зубов (МКБ-10, K00.01), а их целостность была восстановлена условно-съемными зубными протезами на дентальных имплантатах. В 3-ю группу вошли 27 (4 мужчины и 23 женщины) человек, которые

имели полную потерю зубов (МКБ-10; K00.01), а целостность зубных рядов была восстановлена с помощью полных съемных акриловых зубных протезов (ПСАЗП). Оценку потери жевательной эффективности и нарушений функции кишечника у пожилых пациентов проводили дважды на основании их опроса до начала зубного протезирования и спустя 1,5–2 месяца после его завершения. Нарушения функции кишечника (тяжесть брадиэнтерии) оценивали по 3 степеням тяжести: I степень (легкая степень тяжести) — уменьшение частоты стула до 5–6 раз в неделю; II (средняя степень тяжести) — уменьшение частоты стула до 3–4 раз в неделю; III (тяжелая степень тяжести) — уменьшение частоты стула до 1–2 раз в неделю [2]. Для определения потери жевательной эффективности использовали статический метод определения по Н.И. Агапову [9]. При этом учитывали, что восстановление целостности зубных рядов несъемными зубными протезами обеспечивает восстановление жевательной эффективности до 95%, условно-съемными зубными протезами на дентальных имплантатах — до 85%, а полными съемными зубными протезами — до 30% [10]. В ходе исследования все пожилые пациенты сохраняли привычный для них режим употребления и особенности используемой пищи и ее приготовления. Исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ потери жевательной эффективности до начала клинического исследования позволил установить, что у пациентов 1-й группы потеря жевательной эффективности в среднем составила $48,31 \pm 2,47\%$, а у пациентов 2-й и 3-й группы — 100%, так как эти пациенты не имели зубов на обеих челюстях (рис. 1). При этом выполненное протезирование зубов позволило достоверно повысить эффективность жевания в 1, 2 и 3-й группах пациентов на 46,69% ($p < 0,01$), 85,0% ($p < 0,001$) и 30,0% ($p < 0,05$) соответственно. На рис. 2 представлено распределение пожилых пациентов в группах исследования по степени тяжести течения брадиэнтерии до протезирования зубов и спустя 1,5–2 месяца после завершения стоматологического ортопедического лечения.

До начала зубного протезирования в 1-й группе пациентов легкая степень тяжести брадиэнтерии определялась у 10 (38,46%) человек,

средняя степень — у 12 (46,16%), тяжелая степень нарушений функции кишечника — у 4 (15,38%) человек. Распределение по степеням тяжести брاديэнтерии до стоматологической ортопедической реабилитации у пациентов 2-й группы было следующим: легкая степень — у 5 (26,32%), средняя тяжесть — у 11 (57,89%), тяжелая степень — у 3 (15,79%). В 3-й группе пожилых пациентов до начала зубного протезирования легкая степень тяжести брاديэнтерии определялась у 11 (40,74%) человек, средняя степень — у 1 (40,74%) человека, тяжелая степень нарушений функции кишечника — у 5 (18,52%) человек. В целом до начала протезирования зубов достоверных различий встречаемости брاديэнтерии с учетом тяжести ее течения в группах исследования не выявлено ($p > 0,05$).

Спустя 1,5–2 месяца после завершения стоматологической ортопедической реабилитации (рис. 2, б) достоверных изменений тяжести течения брاديэнтерии в группах исследования не произошло ($p > 0,05$). При этом у пожилых пациентов всех трех групп сохранялось практически исходное клиническое состояние течения брاديэнтерии ($p > 0,05$), не зависимо от степени восстановления жевательной эффективности. Так, после завершения зубного протезирования

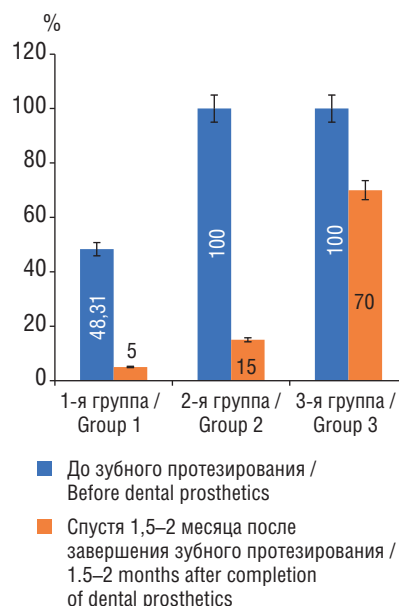
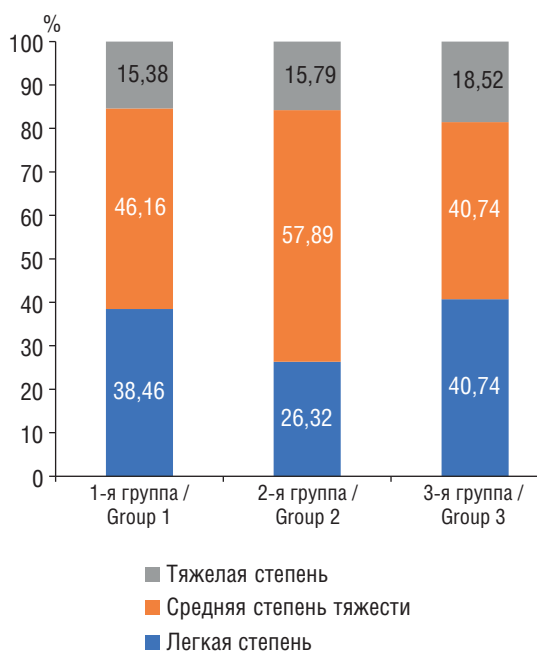
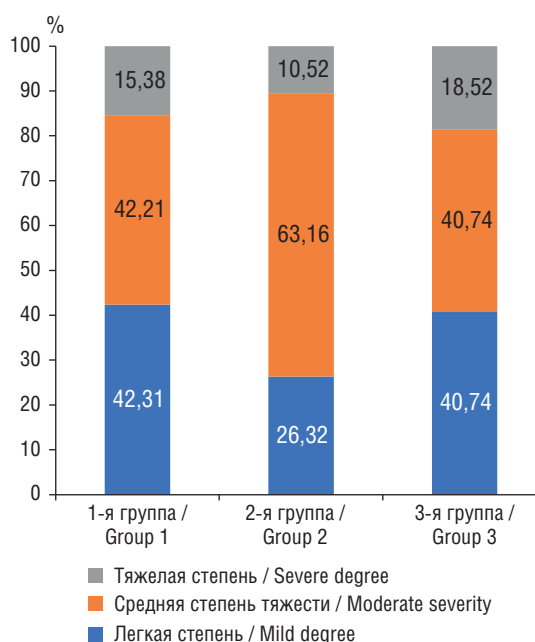


Рис. 1. Степень потери жевательной эффективности до зубного протезирования и спустя 1,5–2 месяца после его завершения у пожилых пациентов исследуемых групп, % (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 1. The degree of chewing efficiency loss before dental prosthetics and 1.5–2 months after its completion in elderly patients of the study groups, % (the figure is prepared by the authors)



а/а



б/б

Рис. 2. Распределение пожилых пациентов в группах исследования по степени тяжести течения брاديэнтерии до (а) и спустя 1,5–2 месяца после завершения стоматологического ортопедического лечения (б), % (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 2. Distribution of elderly patients in the study groups by severity of bradyenteria before (a) and 1.5–2 months after completion of orthopedic dental treatment (b), % (the figure is prepared by the authors)

в 1-й группе пожилых пациентов легкая степень тяжести брaдиэнтерии определялась у 11 (42,31%) человек, средняя степень — также у 11 (42,31%), тяжелая степень брaдиэнтерии — у 4 (15,38%) человек. Распределение по степеням тяжести нарушений функции кишечника у пожилых пациентов 2-й группы после стоматологической ортопедической реабилитации стало следующим: легкая степень — у 5 (26,32%), средняя — у 12 (63,16%), тяжелая — у 2 (10,52%) человек. В 3-й группе пожилых пациентов спустя 1,5–2 месяца после завершения зубного протезирования динамики в изменении степени тяжести не произошло (рис. 2, б). То есть восстановление полноценной функции жевания не привело к положительному влиянию на устранение нарушений функционирования кишечника у пожилых пациентов и не изменило тяжесть течения синдрома констипации, который определялся у пожилых людей до начала стоматологического ортопедического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что, несмотря на использование у пациентов пожилого возраста различных конструкций зубных протезов при восстановлении жевательной эффективности на 30,0–85,0% от исходного уровня, не привело к положительной динамике течения брaдиэнтерии. Очевидно, таким пациентам для устранения синдрома констипации, кроме восстановления целостности зубных рядов зубными протезами необходимо специальное лечение у врача интерниста. Исследование показало, что на тяжесть течения брaдиэнтерии не влияет восстановление целостности жевательного аппарата, а также виды конструкции протезов, которые применялись для стоматологической ортопедической реабилитации пациентов. Необходим поиск других путей нормализации функционирования кишечника у пожилых пациентов с частичной и полной потерей зубов, хотя в ранее проведенных исследованиях имеются данные о положительном влиянии зубного протезирования на течение заболеваний органов пищеварительной системы [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное следует заключить, что у пожилых людей, страдающих частичной и полной потерей зубов и различной тяжестью брaдиэнтерии, стоматологическая ортопедическая реабилитация хоть и повышает эффективность их жевательной функции,

но не оказывает положительного влияния на клиническое течение синдрома констипации. Для устранения нарушений функционирования кишечника у пожилых пациентов в виде брaдиэнтерии различной степени тяжести должны принимать участие врачи-гастроэнтерологи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Керимханов К.А. осуществил сбор клинического материала, статистическую обработку полученных данных.

Иорданишвили А.К. разработал методологию клинического исследования, а также написание статьи и ее редактирование.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Kerimkhanov K. A. carried out the collection of clinical material and the statistical processing of the obtained data.

Iordanishvili A. K. developed the methodology of the clinical study, as well as the writing of the article and its editing.

All authors read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шемеровский К.А. Рекомендации по диагностике, коррекции и профилактике констипации. СПб., 2023.
2. Шемеровский К.А., Хорошина Л.П. Запоры. В кн.: Гериатрическая гастроэнтерология: рук-во для врачей. Под ред. проф. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. С. 584–591.
3. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. *Пародонтология*. 2017;1(82):13–15.

4. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005;83(9):644.
5. Иорданишвили А.К. Заболевания пародонта. СПб.: Человек; 2022. 228 с.
6. Griffin S.O., Jones J.A., Brunson D., Griffin P.M., Bailey W.D. Burden of oral disease among older adults and implications for public health priorities. *American journal of public health*. 2012;102(3):411–418. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300362>.
7. Шемеровский К.А. Значение синдрома констипации в развитии кардиоваскулярных осложнений. СПб.: СПбМСИ; 2024.
8. Шемеровский К.А., Фирова Э.М. Уровни тревоги и депрессии у пациентов с метаболическим синдромом. *Медицинский академический журнал*. 2013;(Спец. вып.):83–84.
9. Иорданишвили А.К. Физиология и патофизиология жевательно-речевого аппарата. СПб.: Человек; 2016.
10. Иорданишвили А.К., Керимханов К.А. Съёмные зубные протезы: пути улучшения пользования. СПб.: Человек; 2022.
11. Керимханов К.А., Иорданишвили А.К. Оптимизация жевания как важный фактор профилактики и рецидивирования заболеваний органов пищеварительного тракта у пожилых и старых людей. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(S):76–77.
- Physicians. Ed. by Prof. L.P. Khoroshinina. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 584–591. (In Russ.).
3. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Longevity: remarks on the pathology of teeth and periodontium. *Parodontologiya*. 2017;1(82):13–15. (In Russ.).
4. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005;83(9):644.
5. Iordanishvili A.K. Periodontal diseases. Saint Petersburg: Chelovek; 2022. 228. (In Russ.).
6. Griffin S.O., Jones J.A., Brunson D., Griffin P.M., Bailey W.D. Burden of oral disease among older adults and implications for public health priorities. *American journal of public health*. 2012;102(3):411–418. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300362>.
7. Shemerovsky K.A. The significance of constipation syndrome in the development of cardiovascular complications. Saint Petersburg: SPbMSI; 2024. (In Russ.).
8. Shemerovsky K.A., Firova E.M. Levels of anxiety and depression in patients with metabolic syndrome. *Medical Academic Journal*. 2013;(Special issue):83–84. (In Russ.).
9. Iordanishvili A.K. Physiology and pathophysiology of the masticatory-speech apparatus: study guide. Saint Petersburg: Chelovek; 2016. (In Russ.).
10. Iordanishvili A.K., Kerimkhanov K.A. Removable dentures: ways to improve use: study guide. Saint Petersburg: Chelovek; 2022. (In Russ.).
11. Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K. Optimization of mastication as an important factor in the prevention and recurrence of digestive tract diseases in elderly and old people. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(S):76–77. (In Russ.).

REFERENCES

ОБ АВТОРАХ

Камиль Аличубанович Керимханов — к.м.н., врач-стоматолог, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. E-mail: 1yadakamil@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9149-2631>; SPIN: 3333-4165

✉ **Андрей Константинович Иорданишвили** — д.м.н., профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. E-mail: professoraki@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0052-3277>; SPIN: 6752-6698

AUTHORS' INFO

Kamil A. Kerimkhanov — Cand. Sci. (Med.), Dentist of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry. E-mail: 1yadakamil@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9149-2631>; SPIN: 3333-4165

✉ **Andrei K. Iordanishvili** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry. E-mail: professoraki@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0052-3277>; SPIN: 6752-6698

УДК 616.36-003.826+616.34-008.87+616-073.48
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ДИЕТЫ, СТРУКТУРЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ФОРМИРОВАНИЯ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Абидат Ахмалутдиновна Атаева¹, Дарья Андреевна Теплюк^{1, 2},
Вахидулла Яман Захид¹, Таусия Алексеевна Туранкова¹,
Сергей Михайлович Сороколетов², Чавдар Савов Павлов^{1, 2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8/2, Российская Федерация

² Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

Для цитирования: Атаева А.А., Теплюк Д.А., Захид В.Я., Туранкова Т.А., Сороколетов С.М., Павлов Ч.С. Клинические аспекты взаимосвязи диеты, структуры кишечной микробиоты и формирования стеатоза печени. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):176–191. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>.

Поступила: 29.01.2026

Одобрена: 26.02.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени представляет собой прогрессирующее заболевание, ассоциированное с риском развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности. Патогенез метаболически ассоциированной жировой болезни печени приобретает характер мультисистемного нарушения. **Целью** нашего исследования было выявить и охарактеризовать изменения в составе и структуре кишечного микробиома у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени печеночного стеатоза. **Материалы и методы.** Микробный состав кишечного микробиома исследовался у 21 пациента с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени с использованием метагеномного секвенирования гена 16S рРНК. Проведена селективная амплификация фрагментов гена, кодирующего 16S рРНК, с секвенированием нуклеотидных последовательностей. Стеатоз печени определялся методом ультразвуковой эластографии сдвиговой волной. Пациенты были поделены на две группы: с низкой (S0 и 1) и высокой (S2 и 3) степенью стеатоза печени. **Результаты.** Финальная выборка включала 320 ASV (Amplicon Sequence Variant), относимых к 98 родам микроорганизмов. Анализ бета-разнообразия: выявлена статистически значимая разница между дисперсиями групп с разными степенями стеатоза ($p < 0,001$), что свидетельствовало об увеличении вариативности микробного состава при прогрессировании стеатоза. LDA-анализ (Linear Discriminant Analysis) выявил роды микроорганизмов, характерные для каждой группы. Для пациентов с низкой степенью стеатоза были характерны роды *Escherichia–Shigella*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus* и *Lactococcus*. Для пациентов с высокой степенью: роды *Bifidobacterium* и вид *Akkermansia muciniphila*. Анализ тепловой карты продемонстрировал четкую кластеризацию групп с низкой и высокой степенью стеатоза, подтверждая значимые различия в представленности микроорганизмов между группами. **Заключение.** Выявленные изменения подтверждают ассоциацию дисбиоза кишечника с прогрессированием печеночного стеатоза. Идентифицированные дискриминирующие таксоны могут служить потенциальными биомаркерами для диагностики и мониторинга прогрессирования стеатоза печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, микробиом кишечника, стеатоз печени, секвенирование гена 16S рРНК, ультразвуковая эластография сдвиговой волной

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Правительства Москвы, № 1802–7/23.

✉ Абидат Ахмалутдиновна Атаева. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>

CLINICAL ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DIET, GUT MICROBIOTA COMPOSITION AND DEVELOPMENT OF STEATOSIS HEPATIS

Abidat A. Ataeva¹, Darya A. Teplyuk^{1, 2}, Wahidullah Ya. Zahid¹, Taisiia A. Turankova¹, Sergey M. Sorokoletov², Chavdar S. Pavlov^{1, 2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, 8, bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Botkin Hospital, 5 2nd Botkinsky dr., Moscow, 125284, Russian Federation

For citation: Ataeva A.A., Teplyuk D.A., Zahid W.Ya., Turankova T.A., Sorokoletov S.M., Pavlov Ch.S. Clinical aspects of the relationship between diet, gut microbiota composition and development of steatosis hepatitis. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):176–191. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.21.86.012>.

Received: 29.01.2026

Revised: 26.02.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. Metabolically associated fatty liver disease is a progressive disorder linked to an increased risk of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and elevated cardiovascular and all-cause mortality. The pathogenesis of metabolically associated fatty liver disease is increasingly understood as a multisystem disorder. **This study aimed** to investigate and characterize alterations in gut microbiome composition and structure in patients with metabolically associated fatty liver disease, stratified by the severity of hepatic steatosis. **Materials and methods.** The gut microbiome of 21 patients with metabolically associated fatty liver disease was analyzed using 16S rRNA gene metagenomic sequencing. Targeted amplification of 16S rRNA gene fragments was performed, followed by nucleotide sequencing. Hepatic steatosis was assessed using shear wave ultrasound elastography. Patients were classified into two groups based on steatosis severity: low-grade (S0–S1) and high-grade (S2–S3). **Results.** The final dataset comprised 320 amplicon sequence variants representing 98 microbial genera. Beta-diversity analysis revealed a statistically significant difference in dispersion between the steatosis groups ($p < 0.001$), indicating greater variability in microbial composition with disease progression. Linear discriminant analysis identified genera characteristic of each group: low-grade steatosis was associated with *Escherichia–Shigella*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus*, and *Lactococcus*, whereas high-grade steatosis was marked by *Bifidobacterium* and *Akkermansia muciniphila*. Heatmap analysis demonstrated clear clustering of the low- and high-grade groups, corroborating significant differences in microbial representation. **Conclusion.** These findings reinforce the link between gut dysbiosis and hepatic steatosis progression. The discriminative microbial taxa identified may serve as potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of metabolically associated fatty liver disease.

KEYWORDS: metabolically associated fatty liver disease, gut microbiome, hepatic steatosis, 16S rRNA gene sequencing, shear wave ultrasound elastography

Funding. This work was supported by a grant from the Moscow Government, No. 1802–7/23.

✉ Abidat A. Ataeva. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Показано, что кишечная микробиота вносит большой вклад в патогенез метаболического синдрома и ассоциированных заболеваний, т.к. известно, что микроорганизмы, населяющие кишечник, участвуют в процессах усвоения питательных веществ и регуляции энергетического гомеостаза. Кишечная микробиота нарушается при ожирении и способствует развитию ряда заболеваний, связанных с метаболическим синдромом. Управление кишечной микробиотой и применение методик, меняющих состав микрофлоры, может стать новым подходом в снижении риска развития метаболического синдрома и ассоциированных заболеваний. Несмотря на большое разнообразие методов для борьбы с метаболическим синдромом, их применение в клинической практике не всегда имеет долгосрочный результат, в связи с чем требует дальнейшего изучения.

Данные Всемирной организации здравоохранения показывают, что распространенность метаболического синдрома с 2010 по 2020 год увеличилась на 64,4% [1]. Доля диспансерных пациентов с сахарным диабетом на 01.01.2021 г. составляет 3,23% населения, из них с сахарным диабетом 2-го типа — 92,5% [2]. Основной причиной метаболического синдрома и, возможно, развития диабета 2-го типа является потребление пищи с высоким содержанием жира, простых углеводов и низким содержанием клетчатки [3]. В свою очередь, микробиота кишечника играет жизненно важную роль в усвоении пищи. Учитывая эту связь, может быть выявлена значительная терапевтическая польза в изменении микробиоты кишечника с помощью диетотерапии.

Желудочно-кишечный тракт человека содержит около 100 триллионов микроорганизмов, включая более 1000 видов бактерий [4]. *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* в основном встречаются в нормальной кишечной флоре, где *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют 90% общего количества бактерий [4, 5]. Состав кишечной микробиоты может сильно отличаться у разных людей. Показано, что соотношение видов бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* играет важную роль в поддержании здоровья и развитии многих заболеваний, связанных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) [6]. В многочисленных исследованиях доказано, что диета объясняет более 50% микробных структурных вари-

аций у мышей и 20% у людей, сигнализируя о потенциале диетических стратегий в лечении заболеваний посредством модуляции кишечной микробиоты. Основными родами, составляющими тип *Firmicutes*, являются *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Ruminococcus*. В то время как основными родами типа *Bacteroidetes* являются *Prevotella* и *Bacteroides*.

РОЛЬ ОСНОВНЫХ БАКТЕРИЙ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА В ИММУННОМ ОТВЕТЕ ОРГАНИЗМА

Bifidobacterium spp. относится к типу *Actinobacteria*, классу *Actinobacteria*, подклассу *Actinobacteridae*, порядку *Bifidobacteriales*, семейству *Bifidobacteriaceae*. Обладает детоксифицирующим свойством, отвечает за выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые в свою очередь защищают от кишечных патогенов с помощью прямой конкуренции, активности гидролазы желчных кислот, модуляции локального иммунного ответа и способности создавать высокую пристеночную концентрацию вблизи кишечного эпителия [7]. *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis* (*B. Fragilis*) активируют CD4+ Т-клеток [8, 9]. *Lactobacillus* spp. продуцируют КЦЖК, которые обладают противовоспалительной и противораковой активностью [10]. *Candidatus* spp. участвуют в стимулировании генерации Th-17 клеток и снижении продукции интерлейкинов (ИЛ)-17, ИЛ-21, ИЛ-22, а также фактора, стимулирующего рост колоний гранулоцитарных макрофагов, которые отвечают за иммунную систему [11].

Roseburia spp., *Eubacterium* spp., *Faecalibacterium Prausnitzii* отвечают за производство КЦЖК [12], которые обладают противовоспалительным эффектом [4, 13].

Akkermansia muciniphila продуцирует ацетат, пропионат, пропандиол, сукцинат, олигосахариды при помощи деградации муцина слизи. Бактерия *Akkermansia muciniphila* относится к типу *Verrucomicrobia*, впервые выделена из образца человеческих фекалий в 2004 г. в Вагенингенском университете, Нидерланды. На ее долю приходится от 1 до 4% кишечных бактерий у взрослых [14]. Обладает противоопухолевым действием [15]. По нашим данным, *Akkermansia muciniphila* преобладала у пациентов с продвинутыми стадиями неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что говорит о ее неоднозначной роли в развитии заболевания.

Представители рода *Ruminococcus* обладают антибактериальной активностью, в частности благодаря выработке руминококцина А, который подавляет рост патогенных клостридий. В процессе ферментации крахмала в толстой кишке они продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират. Последние обладают противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, а бутират, помимо этого, служит основным источником энергии для колоноцитов и способствует поддержанию барьерной функции кишечника.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между изменениями кишечной микробиоты и механизмами развития различных заболеваний. Вместе с тем механизмы, посредством которых отдельные факторы оказывают положительное или отрицательное влияние на кишечную микробиоту, до настоящего времени изучены не полностью. Однако результаты многочисленных современных клинических исследований, выполненных в разных странах, подтверждают связь между изменением видового состава кишечной микробиоты, состоянием эубиоза и развитием различных заболеваний. Одним из ключевых факторов, определяющих состав и функциональную активность кишечной микробиоты, является характер питания.

В медицинской научной литературе на сегодняшний день описан ряд пищевых привычек и диет, способных изменять микробный состав. Диеты оказывают влияние на микробиоту кишечника посредством изменения содержания различных питательных и биологически активных веществ.

Влияние рациона на кишечную микробиоту

Характер питания существенно влияет на состав кишечной микробиоты. Изменения в рационе приводят к 57% изменений состава микрофлоры кишечника [16]. Диета с высоким содержанием животного белка увеличивает количество *Bacteroides* spp., *Alistipes* spp. и *Bilophila* spp., в то же время уменьшая количество полезных бактерий *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp. и *Eubacterium rectale*, влияющих на бактериальное разнообразие микробиоты кишечника. У людей, соблюдающих диету с высоким содержанием продуктов животного происхождения, по сравнению с людьми, потребляющими растительную диету, микробиологическое исследование [5,

6] продемонстрировало более низкое количество *Bifidobacterium adolescentis* и повышенное количество *Bacteroides* и *Clostridia*.

Высокое потребление клетчатки в рационе способствует росту бактерий, которые ферментируют клетчатку в метаболиты в виде КЦЖК. *Bacteriodes* — активные продуценты ацетата и бутирата [17], способствуют дифференциации бокаловидных клеток кишечника и экспрессии генов, ответственных за синтез муцина. Также растительные волокна способны механически стимулировать выделение слизи эпителием кишечника. КЦЖК играют важную роль в репарации тканей кишечника, что важно при воспалительных процессах, регулируют дифференцировку остеокластов и ингибируют резорбцию кости [18]. Бактероиды стимулируют продукцию ангиогенина-4 клетками Панета в слизистой оболочке тонкого кишечника. Ангиогенин-4 обладает антимикробным спектром в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий [19].

Диета с высоким содержанием растительной клетчатки увеличивает плотность комменсальных бактерий микробиома и таким образом ограничивает доступ патогенных бактерий к кишечному эпителию. КЦЖК могут стимулировать секрецию иммуноглобулинов класса А [20]. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты влияют на ряд важных физиологических функций: снижают pH толстой кишки, уровень холестерина, улучшают толерантность к глюкозе, ингибируют рост *Enterobacteriaceae* (*Salmonella* spp., *Escherichia coli*), стимулируют всасывание воды и абсорбцию натрия, обеспечивают энергией эпителиальные клетки толстой кишки, ингибируют пролиферацию раковых клеток [21]. Сильное воздействие на иммунную систему оказывают представители отдела *Firmicutes*, а именно лактобактерии. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) продуцирует антимикробные факторы, которые подавляют активность таких микроорганизмов, как *Clostridium* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp. [22]. Низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков используется для лечения эпилепсии и синдрома дефицита транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1) [14]. В настоящее время диета активно применяется для борьбы с лишним весом. Однако помимо плюсов диета имеет свои недостатки. В ходе исследований было

установлено, что кетодиета может привести к возникновению неалкогольной жировой болезни печени или способствовать развитию резистентности к инсулину [23]. Кроме того, данная диета значительно влияет на состав микробиоты организма. Низкое содержание углеводов снижает биоразнообразие кишечной микрофлоры, т.к. сложные углеводы являются основными субстратами для микроорганизмов. Изучение микробиоты детей после трехмесячной кетогенной диеты показало смещение микробного ядра в сторону *Bacteroides* и *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*), с уменьшением численности протеобактерий, *Bifidobacteria*, *Eubacterium rectale* (*E. rectale*), *Dialister* [24].

A. muciniphila влияет на накопление жировой ткани, изменяя липидный и углеводный обмен [25]. Кроме того, эта бактерия оказывает противовоспалительное действие при болезни Крона [26] за счет увеличения количества противовоспалительных регуляторных Т-клеток (Treg) [27] и снижения уровня провоспалительного ИЛ-8 [28]. А. Everard и соавт. показывают на мышах значимое снижение этой бактерии при наличии ожирения и дефиците лептина, подтвержденное однофакторным статистическим анализом [25].

В метаанализе Wei Luo 2022 года, который включал 21 рандомизированное клиническое исследование (1074 участника), проводилась оценка эффективности кетогенных диет по сравнению с некетогенными диетами в отношении контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточным весом или ожирением. Было показано статистически значимое снижение уровня HbA1c. Низкоуглеводные кетогенные диеты значительно снизили уровни триглицеридов (ТГ) и повысили уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Также переход на кетогенную диету ассоциировался со снижением индекса массы тела (ИМТ), уменьшением окружности талии [29]. Схожие данные о положительном влиянии кетогенной диеты на предупреждение сердечно-сосудистых событий опубликовали польские авторы D. Dyńska, K. Kowalcze, A. Charuta, A. Paziewska [30]. Но следует отметить и отрицательный эффект кетогенной диеты. В 6-месячном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) показано повышение С-реактивного белка (СРБ) у пациентов на кетогенной диете при сравнении с группой пациентов, которые придерживались диеты с умеренным содержанием жиров ($p < 0,001$) и диеты с более

низким содержанием жиров ($p < 0,001$) [16]. Изучение микробиоты здоровых людей после месяца безглютеновой диеты продемонстрировало снижение *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium lituseburense*, *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), *Veillonellaceae*, *Ruminococcus bromii* и *Roseburia* и увеличение доли *Enterobacteriaceae* (в том числе *E. coli*), *Victivallaceae*, *Clostridiaceae* и *Coriobacteriaceae* [31]. При понижении концентрации лактобактерий и бифидобактерий наблюдается снижение концентрации КЦЖК, что нарушает поддержание метаболизма и иммунных функций. *E. coli* может проникать в эпителиальные клетки, размножаться в макрофагах и способствовать формированию гранулемы [32]. Таким образом, в результате использования безглютеновой диеты популяции обычно считающихся здоровыми бактерий уменьшились (*Bifidobacterium* и *Lactobacillus*), в то время как популяции потенциально вредных бактерий увеличились (штаммы *E. coli* и общего числа *Enterobacteriaceae*, которые обладают провоспалительной активностью) [7]. Это свидетельствует о нарушении хрупкого баланса между хозяином и его кишечной микробиотой (дисбактериоз), что может способствовать чрезмерному росту условно-патогенных микроорганизмов и ослабить защиту хозяина от инфекции и хронического воспаления из-за возможного изменения иммунитета слизистой оболочки кишечника.

Марк Ян Бондер и соавт. в 2016 году опубликовали метаанализ с результатами исследования влияния краткосрочной безглютеновой диеты на микробиом кишечника человека. В исследование были включены 21 здоровый доброволец, которые в течение 4 недель придерживались безглютеновой диеты. Определялись межиндивидуальные различия в микробиоте кишечника, которые оставались стабильными в течение краткосрочного эксперимента [33].

В последнее десятилетие микробиота кишечника была идентифицирована как важный фактор, вызывающий метаболический синдром. Масштабы влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения и связанные с последним сопутствующие заболевания все еще остаются не определенными. Основное количество исследований связи микробиоты и метаболического синдрома проводилось на грызунах. За счет большого количества и разнообразия публикуемой информации выполнение систематических обзоров является

необходимым, чтобы резюмировать соответствующие достижения. В этом исследовании мы предоставляем обзор актуальных данных о связи между кишечной микробиотой и метаболическим синдромом. Кроме того, мы анализируем влияние на микробиоту кишечника различных диет для снижения веса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования было выявить и охарактеризовать изменения в составе и структуре кишечного микробиома у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени печеночного стеатоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и популяция: проведено проспективное пилотное клинико-научное исследование пациентов с различными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Был включен 21 пациент с верифицированным диагнозом МАЗБП.

Степень печеночного стеатоза определялась методом ультразвуковой эластографии сдвиговой волной. Метод позволяет неинвазивно оценить степень жирового перерождения паренхимы печени. На основе полученных результатов пациенты были разделены на две группы: с низкой степенью стеатоза (S0 и S1) и группа с высокой степенью стеатоза (S2 и S3). Такое объединение было произведено ввиду небольшого объема выборки для повышения статистической мощности анализа альфа-разнообразия, бета-разнообразия и дифференциального анализа представленности микробных таксонов.

Для изучения микроорганизмов кишечника в основном используют четыре подхода: метагеномика, метатранскриптомика, метапротеомика, метаболомика. Приоритетным методом, используемым для оценки кишечной микробиомы, является метагеномное секвенирование. Прочтение геномных фрагментов, выделенных посредством селективной амплификации — наиболее часто используемый подход в исследовании метагенома сообществ микроорганизмов. В этом направлении получил широкое применение метод, включающий амплификацию фрагментов гена, кодирующего 16S рРНК (рибосомные рибонуклеиновые кислоты), секвенирование его нуклеотидной последовательности

и идентификацию прокариот на основании анализа полученных данных. Основным преимуществом метагеномного секвенирования маркерных генов *16S рРНК* является определение видового разнообразия микроорганизмов в исследуемом образце без необходимости их выделения и культивирования. Ген *16S рРНК* выбран как универсальный маркер для видовой идентификации: он имеется в геномах всех прокариот и обладает сравнительно небольшой изменчивостью. Секвенирование гена *16S рРНК* — быстрый и точный метод идентификации бактерий. Анализ гена *16S рРНК* (*16S*) используется для исследования микробного разнообразия и состава микробиома в сочетании с последующим вычислительным анализом нуклеотидных последовательностей *16S*. Метагеномика позволяет избежать возможной системной ошибки, вызванной ПЦР-амплификацией (полимеразная цепная реакция) генного маркера. Этот подход заключается в прямом секвенировании всей ДНК (а иногда и РНК), присутствующей в образце, без предварительного отбора генных маркеров. Это также расширяет спектр микроорганизмов, изучаемых в одном и том же образце, поскольку нет необходимости запускать разные реакции для каждого таксономического сообщества (одну для бактерий, другую для грибов) и можно анализировать обе реакции одновременно. Метагеномика также позволяет сообщать о метаболических и функциональных генах бактерий и грибов, присутствующих в микробном сообществе. Используя этот подход, бактерии можно отнести к определенному роду и в некоторых случаях к определенному виду.

Сбор и подготовка образцов: образцы фекалий объемом не менее 5 грамм собирались в стерильные контейнеры и транспортировались при температуре 2–8 °С. Образцы хранились при температуре –80 °С до проведения молекулярно-генетического анализа. Всего был проанализирован 21 образец в 2 технических повторностях, что обеспечило контроль качества и воспроизводимости результатов секвенирования.

Выделение ДНК и подготовка к секвенированию: геномная ДНК была выделена из образцов кала с использованием стандартных методов фенолхлороформной экстракции с последующей очисткой. Выделенная ДНК количественно оценивалась спектрофотометрией на приборе NanoDrop для определения концентрации и чистоты образцов (A260/A280 коэффициент).

Молекулярно-генетический анализ. Секвенирование гена *16S rPHK* — для метагеномного исследования микробиома проведена амплификация высоковариабельных регионов гена *16S rPHK* (ген рибосомальной РНК, кодирующий малую субъединицу рибосомы). Селективная амплификация фрагментов гена *16S rPHK* проводилась с использованием специфичных праймеров методом ПЦР. Последующее секвенирование нуклеотидных последовательностей проводилось на высокопроизводительной платформе секвенирования (NGS, Next Generation Sequencing), что позволило получить большое количество прочтений последовательностей из каждого образца.

Первичная обработка данных и фильтрация вариантов амплифицированных последовательностей (ASV, Amplicon Sequence Variant): первичный датасет включал 496 ASV. Для итогового анализа микробиома был применен фильтр качества, согласно которому отбирались ASV, присутствующие более чем в 3 образцах и составляющие более 10% микробного сообщества хотя бы в одном из образцов. В итоговой выборке присутствовало 320 ASV, относящихся к 98 родам микроорганизмов.

Таксономическая идентификация и классификация: полученные последовательности *16S rPHK* были выровнены и сравнены с референсными базами данных (SILVA, RDP, Greengenes) для таксономической классификации микроорганизмов. Идентификация прокариот проводилась путем анализа нуклеотидных последовательностей с определением таксономического положения (отряд, семейство, род, вид). Метод позволил определить видовое разнообразие микроорганизмов в исследуемых образцах без необходимости их выделения и культивирования *in vitro*.

Статистический и биоинформатический анализ. Анализ альфа-разнообразия: для оценки разнообразия микроорганизмов внутри каждого образца использовались индексы видового разнообразия. Индекс Симпсона — характеризует доминирование видов в сообществе. Индекс Шеннона — измеряет как видовое богатство, так и равномерность распределения видов. Сравнение показателей альфа-разнообразия между группами пациентов проводилось методом t-test (независимые выборки) с оценкой статистической значимости различий ($p < 0,05$). Анализ бета-разнообразия: для оценки различий в составе микробного сообщества между группами

пациентов использовалась метрика расстояния Эйтчисона (Aitchison distance). На основе матрицы расстояний Эйтчисона проведена оценка различий дисперсий между группами с разными степенями стеатоза печени. Статистическая значимость различий между группами была определена на уровне $p < 0,001$. Дифференциальный анализ представленности таксонов (LDA-анализ): для выявления микробных родов и видов, характерных для каждой клинической группы и объясняющих наблюдаемые различия в структуре микробиома, проведен анализ LDA. Для визуализации относительной представленности микробных таксонов в различных образцах построены тепловые карты, позволяющие оценить закономерности кластеризации образцов по микробному составу. Такой подход визуально демонстрирует сходства и различия микробиома между пациентами с разными степенями стеатоза печени. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией. От всех участников получено информированное согласие на проведение исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рис. 1 представлен анализ главных координат (PCoA, Principal Coordinate Analysis), который является стандартным методом для визуализации многомерных данных микробиома в двумерном пространстве, основанных на расстояниях Эйтчисона. Анализ бета-разнообразия показал гомогенность микробного состава в группе пациентов с низкой степенью стеатоза при сравнении со значительной большей гетерогенностью и вариативностью микробиома у пациентов с прогрессирующим стеатозом (S2–S3) ($p < 0,001$), что представлено на рис. 1.

Результаты пермутационного теста на однородность многомерных дисперсий (Permutation Test for Homogeneity of Multivariate Dispersions), используемого для оценки различий в вариабельности (дисперсии) между группами, показали, что несмотря на небольшой объем выборки ($n=21$) и, соответственно, ограниченное количество степеней свободы ($Df=14$), полученное значение F-статистики настолько высоко (50,533), что даже с таким небольшим числом наблюдений достигнута очень высокая статистическая значимость ($p < 0,001$), подтверждая выраженность различий в дисперсии между группами.

При этом степень видового доминирования в микробиоме сохранялась примерно на одном уровне у пациентов как с низкой, так и с высокой степенью печеночного стеатоза, статистический анализ с использованием t-теста не выявил статистически значимых различий между группами ($p=0,21$) (рис. 2).

Для выявления родов/видов, объясняющих отличия дисперсий, был проведен анализ LDA, который показал, что значимыми родами для группы пациентов с начальной (0 и 1) степенью стеатоза печени были *Esheria-Shigella* (отряд *Enterobacteriales*), *Ruminococcus torques* (отряд *Eubacteriales*), *Streptococcus* (отряд *Lactobacillales*) и *Lactococcus* (отряд *Lactobacillales*) (рис. 3). Для пациентов со степенью стеатоза печени 2 и 3 были характерны рода *Bifidobacterium*, *Akkermansia* вида *musciniphila*.

На тепловой карте видно, что группы с начальной и поздней степенью стеатоза хорошо кластеризуются, что говорит о значимом отличии в представленности микроорганизмов в данных группах (рис. 4). Также видно, что есть группы микроорганизмов, характерные для обеих групп, например рода *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Collinsella*, *Subdoligranulum*, *Anaerostipes*, *Dorea*, *Christensenellaceae*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, *Coproccoccus*.

Иерархическая кластеризация 320 ASV, представленная в виде тепловой карты, выявляет четкое разделение микробного состава между группами пациентов с различными степенями печеночного стеатоза. Образцы с низкой степенью стеатоза формируют

отдельный кластер, характеризующийся обогащением членов семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, основных производителей короткоцепочечных жирных кислот. Напротив, образцы группы высокой степени стеатоза показывают выраженное обогащение *Bifidobacterium* и *Akkermansia muciniphila* с одновременным обеднением КЦЖК-продуцирующих бактерий. Кроме того, вторая группа демонстрирует большую вариативность паттернов микробного состава между отдельными образцами, отражая гетерогенность микробного ответа на прогрессирование стеатоза. Филогенетический анализ показывает наличие «ядра микробиома» — таксонов,

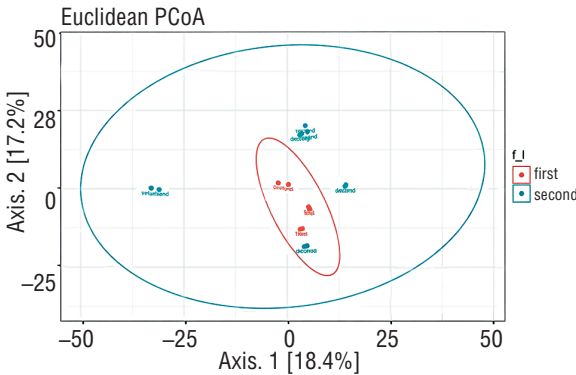


Рис. 1. Различия в составе микробиома при прогрессировании стеатоза печени: анализ главных координат (PCoA) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 1. Differences in the composition of the microbiome during the progression of liver steatosis: Principal Coordinates Analysis (PCoA) (the figure is prepared by the authors using their own data)

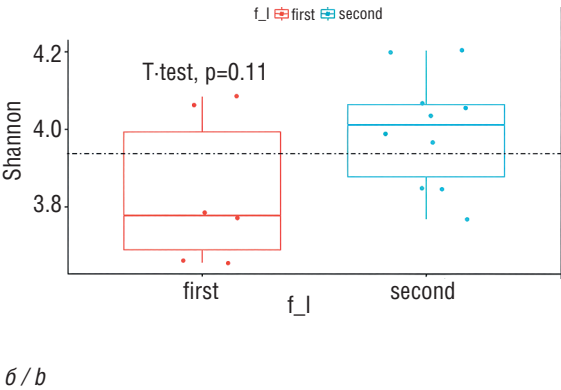
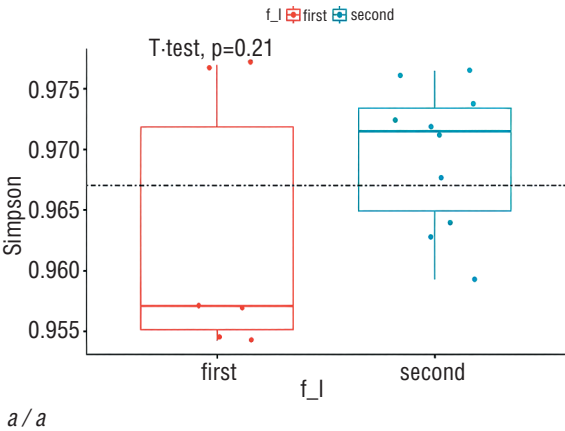


Рис. 2. Сравнение индекса видового разнообразия в группах пациентов с различными степенями печеночного стеатоза: а — индекс Симпсона (Simpson Index), б — индекс Шеннона (Shannon Index) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 2. Comparison of the index of species diversity in groups of patients with various degrees of hepatic steatosis: а — Simpson Index, б — Shannon Index (the figure is prepared by the authors using their own data)

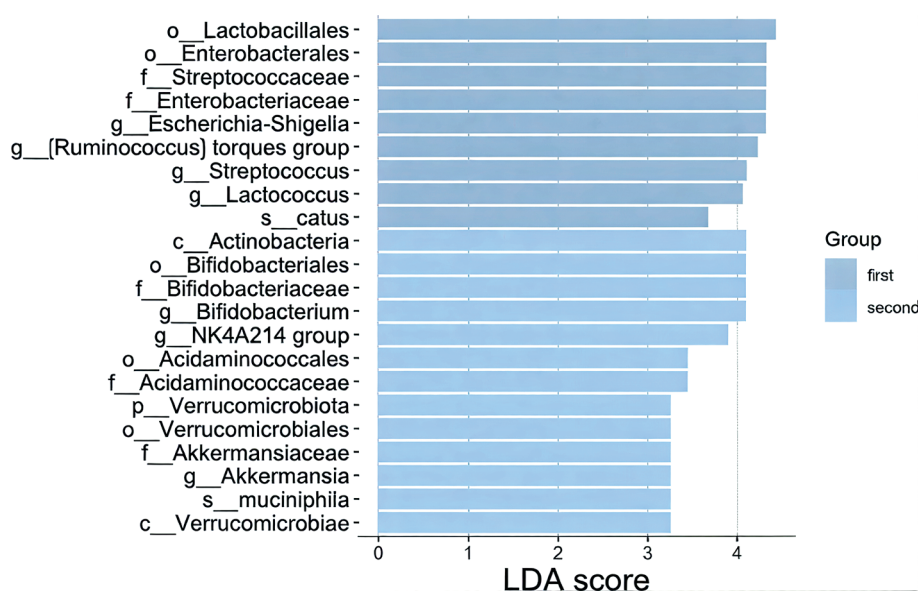


Рис. 3. Линейный дискриминантный анализ (LDA) микробного состава при метаболически ассоциированной жировой болезни печени: идентификация биомаркерных таксонов (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 3. Linear discriminant analysis (LDA) of microbial composition in metabolically associated fatty liver disease: identification of biomarker taxa (the figure is prepared by the authors using their own data)

присутствующих в обеих группах (*Blautia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* и другие), наряду с группо-специфичными биомаркерами, что указывает на сохранение определенных микробных функций при прогрессировании заболевания, несмотря на значительные структурные перестройки (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ микробиома кишечника у пациентов с различной степенью печеночного стеатоза выявил два фундаментальных феномена: 1) прогрессирующее увеличение β -разнообразия (гетерогенности) микробного сообщества, коррелирующее с тяжестью стеатоза, и 2) специфические таксономические сдвиги, характеризующиеся обеднением продуцентов короткоцепочечных жирных кислот на фоне роста численности *Bifidobacterium* и *Akkermansia muciniphila* в группе с выраженным стеатозом (S2–S3). Полученные данные позволяют предположить, что при прогрессировании стеатоза происходит не просто изменение состава микробиоты, а глубокая перестройка ее экологической структуры.

Гетерогенность микробиома как маркер и возможный драйвер метаболической дисфункции. Выявленное нами резкое увеличение дисперсии β -разнообразия в группе S2–S3 согласуется с современной концепцией «микроб-

ной нестабильности» (microbial instability) как признака тяжелых метаболических нарушений. Ряд исследований демонстрирует, что высокая индивидуальная вариабельность микробиома ассоциирована с инсулинорезистентностью, выраженным ожирением и неалкогольным стеатогепатитом (НСГ) по сравнению со стабильным и консервативным профилем у здоровых лиц [34]. Это может отражать декомпенсацию гомеостатических механизмов, регулирующих состав микробиоты в условиях хронического системного воспаления и измененного метаболизма желчных кислот. Индивидуальные различия в диете, генетике хозяина и степени фиброза на поздних стадиях могут усугублять эту вариабельность, формируя уникальные «микробные портреты» болезни [35]. Таким образом, возрастающая гетерогенность может служить не только следствием, но и фактором, усложняющим патогенез и затрудняющим универсальные терапевтические подходы.

Парадоксальный рост симбионтных таксонов на фоне потери функционального ядра. Обнаружение значительного обогащения *Bifidobacterium* spp. и *Akkermansia muciniphila* в группе прогрессирующего стеатоза на первый взгляд противоречит их общепринятой роли полезных симбионтов. Многочисленные исследования связывают высокую представленность этих таксонов с улучшением метаболических параметров, целостностью кишечного барьера

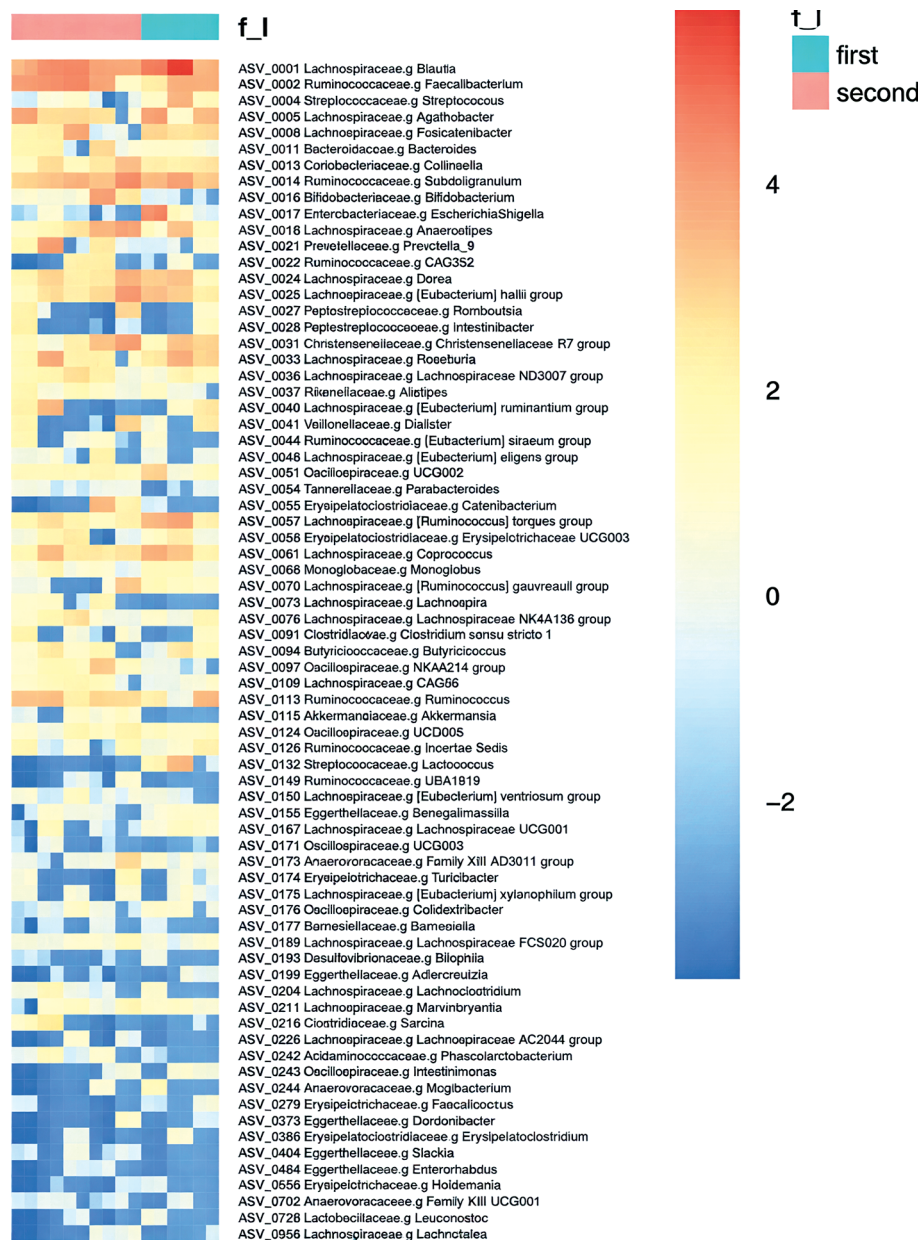


Рис. 4. Кластеризация микробного состава при метаболически ассоциированной жировой болезни печени: иерархический анализ вариантов амплифицированных последовательностей. Цветовая шкала справа (от синего через желтый к красному/оранжевому) отражает логарифмическую шкалу представленности ASV: синий цвет указывает на низкую или отсутствующую представленность, желтый — на промежуточную, красный/оранжевый — на высокую представленность (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 4. Clustering of microbial composition in metabolically associated fatty liver disease: hierarchical analysis of amplified sequence variants. The color scale on the right (ranging from blue through yellow to red/orange) represents the logarithmic scale of ASV abundance: blue indicates low or absent abundance, yellow indicates intermediate abundance, and red/orange indicates high abundance (the figure is prepared by the authors using their own data)

и снижением воспаления [36]. Однако наш результат, рассматриваемый в контексте одновременного обеднения пула бутират-продуцентов (семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*), позволяет выдвинуть альтернативную гипотезу. Возможно, увеличение *Bifidobacterium* и

A. muciniphila является не причиной улучшения, а компенсаторной реакцией микробного сообщества на глубокий дисбиоз и повреждение слизистой оболочки кишечника. *A. muciniphila*, специализируясь на утилизации муцина, может получать конкурентное преимущество при

истончении слизистого слоя, что характерно для НАЖБП [37]. Аналогично, *Bifidobacterium* могут занимать освободившиеся экологические ниши. Эта интерпретация согласуется с данными о том, что положительные эффекты этих бактерий зависят от общего экологического контекста микробиоты [38]. Следовательно, их изолированное рассмотрение как маркеров здоровья может быть ошибочным без учета сопутствующей утраты ключевых метаболических функций, таких как продукция бутирата.

Функциональный дефицит бутирата: центральное звено патогенеза. Наиболее consistentным и биологически значимым изменением явилось снижение обилия бактерий, продуцирующих КЦЖК, особенно бутират. Бутират служит основным энергосубстратом для колоноцитов, поддерживает целостность кишечного барьера, обладает мощными противовоспалительными и эпигенетически регулирующими свойствами [39]. Его дефицит напрямую связан с увеличением проницаемости кишечника, транслокацией микробных продуктов (таких как липополисахарид) в порталный кровоток и активацией провоспалительных путей в печени, усугубляющих стеатоз и воспаление [40]. Сохранение «ядра» из некоторых родов, продуцирующих КЦЖК (*Faecalibacterium*, *Roseburia*), вероятно, недостаточно для поддержания гомеостаза. Таким образом, ключевым нарушением при прогрессирующем стеатозе представляется не столько смена доминирующих таксонов, сколько функциональное истощение микробиома, в частности потеря его способности к выработке противовоспалительных метаболитов.

Клиническое значение и перспективы. Полученные результаты подчеркивают важность оценки не только состава, но и стабильности и функционального потенциала микробиома как прогностических маркеров прогрессирования НАЖБП. Терапевтические стратегии, такие как назначение пребиотиков, направленных на избирательную стимуляцию аутохтонных бутират-продуцентов, или трансплантация фекальной микробиоты, могут быть нацелены на восстановление утраченных функций, а не на механическое увеличение отдельных «полезных» родов [41]. Выявленная высокая гетерогенность в группе S2–S3 также указывает на необходимость персонализированных подходов к коррекции микробиома при запущенных стадиях заболевания.

Ограничения исследования. Основным ограничением является небольшой размер выбор-

ки, что, однако, частично компенсируется высокой статистической значимостью основных находок. Для подтверждения выдвинутых гипотез требуются проспективные лонгитудинальные исследования с параллельной оценкой функционального метаболомного профиля микробиоты, параметров кишечной проницаемости и печеночного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В совокупности наши данные свидетельствуют о том, что переход от начального к выраженному стеатозу сопровождается глубокой экологической перестройкой кишечного микробиома, характеризующейся потерей стабильности, функциональным дефицитом (в частности, снижением продукции бутирата) и парадоксальной компенсаторной экспансией отдельных симбионтных таксонов. Это позволяет рассматривать дисбиоз при НАЖБП не как простой дисбаланс «плохих» и «хороших» бактерий, а как сложный процесс экологической дестабилизации с утратой ключевых регуляторных функций.

Эпидемия метаболического синдрома заставляет искать новые факторы, играющие роль в его развитии. Кишечная микрофлора служит потенциальной мишенью для влияния на процессы атерогенеза, отложения жира и нарушение метаболизма. Было установлено, что повышение содержания растительных волокон способствует росту представителей родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*. Эти бактерии активно участвуют в процессах брожения неперевариваемых углеводов, продуцировании короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs) и уменьшении воспалительных реакций, что положительно сказывается на общем состоянии здоровья пациента. Кроме того, выявлено, что различные режимы питания оказывают неоднородное влияние на разнообразие и стабильность кишечной микробиоты. Следует подчеркнуть необходимость учета индивидуальных особенностей каждого пациента при составлении программы лечебного питания. Индивидуальные различия в составе микробиоты, обусловленные наследственностью, экологическими факторами и предшествующим опытом лечения, требуют персонализации подходов к выбору рациона.

Несмотря на очевидные успехи в области диетологии и гастроэнтерологии, остается ряд нерешенных проблем. Так, необходимы дополнительные исследования, направленные

ные на идентификацию ключевых регуляторных путей взаимодействия макроорганизма и его микробиоты, механизмы которого пока недостаточно изучены. Дальнейшее развитие требует разработки эффективных диагностических инструментов, способных быстро оценивать эффект диетических воздействий на микробиоту, а также внедрения стратегий управления питанием, учитывающих типичные реакции конкретного индивида на изменение диеты. Таким образом, полученные данные подчеркивают значительную роль кишечной микробиоты в патофизиологии метаболического синдрома и открывают новые перспективы для профилактики и терапии данного заболевания путем целенаправленного подбора рациональных режимов питания. Необходимость дальнейших исследований в данном направлении диктуется необходимостью повышения эффективности профилактических мероприятий и улучшения качества жизни больных ожирением и ассоциированными с ним хроническими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Атаева А.А. — подготовка обзора литературы, дизайн эксперимента, подготовка наглядного материала, написание статьи; Теплюк Д.А. — отбор образцов, выделение ДНК, проведение секвенирования, статистический анализ; Захид В.Я. — подготовка обзора литературы; Туранкова Т.А. — отбор образцов, выделение ДНК, проведение секвенирования, статистический анализ; Сороколетов С.М. — дизайн эксперимента, привлечение финансирования; Павлов Ч.С. — концепция исследования, дизайн эксперимента, руководство проектом, привлечение финансирования, критическое редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Ataeva A.A. — literature review, experimental design, preparation of figures and graphical materials

and writing of the manuscript; Teplyuk D.A. — sample collection, DNA extraction, sequencing, and statistical analysis; Zahid W.Ya. — literature review; Turankova T.A. — sample collection, DNA extraction, sequencing, and statistical analysis; Sorokoletov S.M. — experimental design and funding acquisition; Pavlov Ch.S. — study conception, experimental design, project supervision, funding acquisition, and critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Смелов П.А., Никитина С.Ю. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. Здравоохранение в России. М.: Федеральная служба государственной статистики. 2021.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
3. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*. 2021;3(8):27–95.
4. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73.
5. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C., Kolios D., Athanasiou G., Athanasopoulou E. et al. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Kaunas: Medicina*. 2020;56(2):88. <https://doi.org/10.3390/medicina56020088>.
6. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
7. Bäckhed F., Normark S., Schweda E.K., Oscarson S., Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect*. 2003;5(12):1057–63. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(03\)00207-7](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(03)00207-7).
8. Coburn B., Guttman D.S. The human microbiome. *CMAJ*. 2015;187(11):825. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141072>.

9. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.L., Bouet S., Joncquel Chevalier-Curt M. et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013;11:61. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-61>.
10. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly Y.M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–73. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
11. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C. et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 2009;31(4):677–89. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.020>.
12. Thananimit S., Pahumunto N., Teanpaisan R. Characterization of Short Chain Fatty Acids Produced by Selected Potential Probiotic Lactobacillus Strains. *Biomolecules.* 2022;12(12):1829. <https://doi.org/10.3390/biom12121829>.
13. Christensen M.G., Damsgaard J., Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nordic J Psychiatry.* 2021;75(1):1–8. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1795924>.
14. Данилова Н.А., Абдулхаков С.Р., Григорьева Т.В. и др. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):13–20. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000211>.
15. Ang Q.Y., Alexander M., Newman J.C., Tian Y., Cai J., Upadhyay V. et al. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell.* 2020;181(6):1263–1275.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.027>.
16. Zhang C., Zhang M., Wang S., Han R., Cao Y., Hua W. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J.* 2010;4:232–241. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.112>.
17. Zafar H., Saier Jr M.H. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut microbes.* 2021;13.
18. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W. et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63(5):727–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
19. Hooper L.V. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001;291(5505):881–884. <https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881>.
20. Стома И.О. Микробиом в медицине. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
21. Правосудова Н.А., Марфина О.В., Мельников В.Л. Влияние диет на состав микрофлоры кишечника и на иммунные процессы в организме человека. *Вестник Пермского университета. Серия Биология.* 2024;2:190–204. <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2024-2-190-204>.
22. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты. Lactobacillus rhamnosus GG. *PMЖ.* 2018;26(9):39–44.
23. Kosinski C., Jornayvaz F.R. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies. *Nutrients.* 2017;9(5):517. <https://doi.org/10.3390/nu9050517>.
24. Wan Y., Wang F., Yuan J., Li J., Jiang D., Zhang J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut.* 2019;68(8):1417–1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>.
25. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(22):9066–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
26. Dunn K.A., Moore-Connors J., MacIntyre B., Stannyk A.W., Thomas N.A., Noble A. et al. Early Changes in Microbial Community Structure Are Associated with Sustained Remission After Nutritional Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(12):2853–2862. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000956>.
27. Katiraei S., de Vries M.R., Costain A.H., Thiem K., Hoving L.R., van Diepen J.A. et al. Akkermansia muciniphila Exerts Lipid-Lowering and Immunomodulatory Effects without Affecting Neointima Formation in Hyperlipidemic APOE*3-Leiden.CETP Mice. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(15):e1900732. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900732>.
28. Zhai R., Xue X., Zhang L., Yang X., Zhao L., Zhang C. Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two Akkermansia muciniphila Strains on Chronic Colitis in Mice. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:239. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00239>.
29. Luo W., Zhang J., Xu D., Zhou Y., Qu Z., Yang Q., Lv Q. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2022;9:1092031. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1092031>.
30. Dyńska D., Kowalcze K., Charuta A., Paziewska A. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2023;15(15):3368. <https://doi.org/10.3390/nu15153368>.
31. De Palma G., Nadal I., Collado M.C., Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and im-

- immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1154–60. <https://doi.org/10.1017/S0007114509371767>.
32. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L.J. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):213–27. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.213>.
 33. Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X., Trynka G., Cenit M.C., Hrdlickova B., Zhong H. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0295-y>.
 34. Zhang Y., Chen Y., Mei Y., Xu R., Zhang H., Feng X. Causal effects of gut microbiota on erectile dysfunction: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol.* 2023;14:1257114. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1257114>.
 35. Aron-Wisniewsky J., Prifti E., Belda E., Ichou F., Kayser B.D., Dao M.C. et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut.* 2019;68(1):70–82. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316103>.
 36. Cani P.D., de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila. *Front Microbiol.* 2017;8:1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>.
 37. Geerlings S.Y., Kostopoulos I., de Vos W.M., Belzer C. Akkermansia muciniphila in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? *Microorganisms.* 2018;6(3):75. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075>.
 38. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L.G., Gratadoux J.J. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>.
 39. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
 40. De Munck T.J., Xu P., Verwijs H.J.A., Masclee A.A.M., Jonkers D., Verbeek J. et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(12):2906–2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>.
 41. Shartton S.R., Maraj B., Harding-Theobald E., Vittinghoff E., Terrault N.A. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(1):139–149. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz042>.
- ## REFERENCES
1. Smelov P.A., Nikitina S.Yu. Morbidity of the population by main classes, groups, and individual diseases. Healthcare in Russia. Moscow: Federal State Statistics Service. 2021. (In Russ.).
 2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis based on diabetes mellitus registry data as of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
 3. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients.* 2021;3(8):27–95.
 4. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73.
 5. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C., Kolios D., Athanasou G., Athanasopoulou E. et al. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Kaunas: Medicina.* 2020;56(2):88. <https://doi.org/10.3390/medicina56020088>.
 6. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
 7. Bäckhed F., Normark S., Schweda E.K., Oscarson S., Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect.* 2003;5(12):1057–63. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(03\)00207-7](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(03)00207-7).
 8. Coburn B., Guttman D.S. The human microbiome. *CMAJ.* 2015;187(11):825. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141072>.
 9. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.L., Bouet S., Joncquel Chevalier-Curt M. et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013;11:61. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-61>.
 10. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly Y.M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–73. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
 11. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C. et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 2009;31(4):677–89. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.020>.
 12. Thananimit S., Pahumunto N., Teanpaisan R. Characterization of Short Chain Fatty Acids Produced by

- Selected Potential Probiotic Lactobacillus Strains. *Bio-molecules*. 2022;12(12):1829. <https://doi.org/10.3390/biom12121829>.
13. Christensen M.G., Damsgaard J., Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nordic J Psychiatry*. 2021;75(1):1–8. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1795924>.
 14. Danilova N.A., Abdulhakov S.R., Grigorieva T.V., et al. Dysbiosis markers in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic archive*. 2019;91(4):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.2644/2/00403660.2019.04.000211>.
 15. Ang Q.Y., Alexander M., Newman J.C., Tian Y., Cai J., Upadhyay V. et al. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell*. 2020;181(6):1263–1275.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.027>.
 16. Zhang C., Zhang M., Wang S., Han R., Cao Y., Hua W. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2010;4:232–241. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.112>.
 17. Zafar H., Saier Jr M.H. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut microbes*. 2021;13.
 18. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W. et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63(5):727–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
 19. Hooper L.V. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291(5505):881–884. <https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881>.
 20. Stoma I.O. Microbiome in Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
 21. Pravosudova N.A., Marfina O.V., Melnikov V.L. The Effect of Diets on the Composition of Intestinal Microflora and Immune Processes in the Human Body. *Vestnik Permskogo universiteta. Biology Series*. 2024;2:190–204. (In Russ.). <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2024-2-190-204>.
 22. Oganezova I.A. Intestinal Microbiota and Immunity: Immunomodulatory Effects. Lactobacillus Rhamnosus GG. *RMZh*. 2018;26(9):39–44. (In Russ.).
 23. Kosinski C., Jornayvaz F.R. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies. *Nutrients*. 2017;9(5):517. <https://doi.org/10.3390/nu9050517>.
 24. Wan Y., Wang F., Yuan J., Li J., Jiang D., Zhang J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*. 2019;68(8):1417–1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>.
 25. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
 26. Dunn K.A., Moore-Connors J., MacIntyre B., Staden A.W., Thomas N.A., Noble A. et al. Early Changes in Microbial Community Structure Are Associated with Sustained Remission After Nutritional Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2853–2862. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000956>.
 27. Katiraei S., de Vries M.R., Costain A.H., Thiem K., Hoving L.R., van Diepen J.A. et al. Akkermansia muciniphila Exerts Lipid-Lowering and Immunomodulatory Effects without Affecting Neointima Formation in Hyperlipidemic APOE*3-Leiden.CETP Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(15):e1900732. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900732>.
 28. Zhai R., Xue X., Zhang L., Yang X., Zhao L., Zhang C. Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two Akkermansia muciniphila Strains on Chronic Colitis in Mice. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:239. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00239>.
 29. Luo W., Zhang J., Xu D., Zhou Y., Qu Z., Yang Q., Lv Q. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2022;9:1092031. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1092031>.
 30. Dyńska D., Kowalcze K., Charuta A., Paziewska A. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2023;15(15):3368. <https://doi.org/10.3390/nu15153368>.
 31. De Palma G., Nadal I., Collado M.C., Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr*. 2009;102(8):1154–60. <https://doi.org/10.1017/S0007114509371767>.
 32. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L.J. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):213–27. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.213>.
 33. Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X., Trynka G., Cenit M.C., Hrdlickova B., Zhong H. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0295-y>.
 34. Zhang Y., Chen Y., Mei Y., Xu R., Zhang H., Feng X. Causal effects of gut microbiota on erectile dysfunction: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2023;14:1257114. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1257114>.

35. Aron-Wisnewsky J., Prifti E., Belda E., Ichou F., Kayser B.D., Dao M.C. et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019;68(1):70–82. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316103>.
36. Cani P.D., de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila. *Front Microbiol*. 2017;8:1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>.
37. Geerlings S.Y., Kostopoulos I., de Vos W.M., Belzer C. Akkermansia muciniphila in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? *Microorganisms*. 2018;6(3):75. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075>.
38. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L.G., Gratadoux J.J. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>.
39. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
40. De Munck T.J., Xu P., Verwijs H.J.A., Masclee A.A.M., Jonkers D., Verbeek J. et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(12):2906–2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>.
41. Sharpton S.R., Maraj B., Harding-Theobald E., Vittinghoff E., Terrault N.A. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(1):139–149. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz042>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Абидат Ахмалутдиновна Атаева** — аспирант кафедры терапии Института профессионального образования. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-9129-4561>

Дарья Андреевна Теплюк — ассистент кафедры терапии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); гастроэнтеролог, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина. E-mail: teplyouk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>; SPIN: 7615-2874

Вахидулла Яман Захид — аспирант кафедры терапии Института профессионального образования. <https://orcid.org/0009-0007-6252-3201>

Таисия Алексеевна Туранкова — ассистент кафедры терапии Института профессионального образования. E-mail: turankova.ta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>; SPIN: 5631-8691

Сергей Михайлович Сороколетов — д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи, ведущий научный сотрудник. E-mail: sorokoletov-sm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2637-8197>

Чавдар Савов Павлов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина. E-mail: chpavlov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; SPIN: 5052-9020

AUTHORS' INFO

✉ **Abidat A. Ataeva** — Postgraduate student, Department of Therapy, Institute of Professional Education. E-mail: abidat.ataeva05@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-9129-4561>

Darya A. Teplyuk — Assistant, Department of Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University; gastroenterologist, Botkin Hospital. E-mail: teplyouk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>; SPIN: 7615-2874

Wahidullah Ya. Zahid — Postgraduate student, Department of Therapy, Institute of Professional Education. <https://orcid.org/0009-0007-6252-3201>

Taisiia A. Turankova — Assistant, Department of Therapy, Institute of Professional Education. E-mail: turankova.ta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>; SPIN: 5631-8691

Sergey M. Sorokoletov — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical (for Therapeutic Assistance), a Leading Researcher. E-mail: sorokoletov-sm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2637-8197>

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University; a leading researcher, Botkin Hospital. E-mail: chpavlov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; SPIN: 5052-9020

УДК 616.71-007.234+616.74-007.23+616-053.9-008+616-073.75+572.087

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.96.88.001>

ОСТЕОСАРКОПЕНИЯ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Анастасия Сергеевна Подхвятилина^{1, 2}, Игорь Геннадиевич Никитин¹,
Светлана Павловна Щелыкалина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Подхвятилина А.С., Никитин И.Г., Щелыкалина С.П. Остеосаркопения в разных возрастных группах женщин постменопаузального периода: поперечное исследование. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):192–202. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.96.88.001>.

Поступила: 12.02.2025

Одобрена: 30.04.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Тенденция к старению населения повышает риски ряда гериатрических проблем, в том числе связанных с питанием. Остеосаркопения — синдром, объединяющий в себе снижение количества и качества костной и мышечной массы, одним из факторов которого являются нарушения питания. Актуальность профилактики этого состояния обусловлена его неуклонным ростом в разных возрастных группах. **Цель исследования** — провести сравнение разных возрастных групп пациентов постменопаузального периода с диагностированным ранее остеопорозом или остеопенией для анализа и уточнения факторов риска, связанных с возрастом. **Материалы и методы.** В исследование вошли женщины в постменопаузе с выявленным нарушением костной плотности (остеопороз или остеопения), обратившиеся для лечения в Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр “Лечебно-реабилитационный центр”» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022–2023 гг. Пациенты, включенные в исследование, были осмотрены врачом — эндокринологом-диетологом, им проведены стандартные опросники риска переломов (Fracture Risk Assessment, FRAX) и нутритивной недостаточности (Mini Nutritional assessment (MNA), Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002)), выполнена денситометрия, биоимпедансный анализ состава тела. **Результаты.** С увеличением возраста отмечалось статистически значимое снижение роста ($p < 0,001$), данных нутритивного статуса по шкале MNA ($p = 0,002$), уровня альбумина ($p < 0,001$), фазового угла биоимпедансного анализа ($p < 0,001$), скелетно-мышечной массы и индекса скелетно-мышечной массы ($p < 0,001$). Также выявлено снижение минеральной плотности костной ткани шейки бедра ($p < 0,001$) и проксимального отдела бедра ($p = 0,001$). Корреляционный анализ подтвердил отрицательную связь возраста с индексом скелетно-мышечной массы ($r = -0,229$; $p = 0,006$), минеральной плотностью костной ткани шейки бедра ($r = -0,355$; $p < 0,001$) и проксимального отдела бедра ($r = -0,328$; $p < 0,001$). **Заключение.** У женщин постменопаузального периода с остеопенией и остеопорозом возраст ассоциирован со снижением мышечной массы, нутритивного статуса и минеральной плотности костной ткани бедренной кости. Полученные данные подтверждают взаимосвязь возрастных изменений костной и мышечной ткани и необходимость комплексной оценки признаков остеосаркопии у пациенток старших возрастных групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз, саркопения, нутритивная недостаточность, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансный анализ состава тела

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

✉ Анастасия Сергеевна Подхвятилина. E-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

© Подхвятилина А.С., Никитин И.Г., Щелыкалина С.П., 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.96.88.001>

AGE-RELATED DIFFERENCES IN OSTEOSARCOPENIA AMONG POSTMENOPAUSAL WOMEN: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Anastasiya S. Podkhvatilina^{1, 2}, Igor G. Nikitin¹, Svetlana P. Shchelykalina¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1/6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation

² National Medical Research Centre “Treatment and Rehabilitation Centre”, 3 Ivankovskoye highway, Moscow, 125367, Russian Federation

For citation: Podkhvatilina A.S., Nikitin I.G., Shchelykalina S.P. Age-related differences in osteosarcopenia among postmenopausal women: a cross-sectional study. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):192–202. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.96.88.001>.

Received: 12.02.2025

Revised: 30.04.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. Population aging is associated with an increasing prevalence of geriatric syndromes, including nutrition-related disorders. Osteosarcopenia, a syndrome characterized by the concurrent deterioration of bone and muscle mass and quality, is influenced by multiple factors, among which nutritional impairment plays a key role. The growing prevalence of osteosarcopenia across different age groups highlights the importance of identifying age-related risk factors and developing preventive strategies. **Aim** — to compare postmenopausal women of different age groups with previously diagnosed osteoporosis or osteopenia in order to identify and clarify age-related risk factors associated with osteosarcopenia and nutritional status. **Materials and methods.** This cross-sectional study included postmenopausal women with reduced bone mineral density (osteoporosis or osteopenia) who were referred for treatment to the National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation between 2022 and 2023. All participants underwent evaluation by an endocrinologist-nutritionist. Fracture risk was assessed using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), while nutritional status was evaluated using the Mini Nutritional Assessment (MNA) and Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002). Bone mineral density was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and body composition was assessed using bioelectrical impedance analysis. **Results.** Increasing age was associated with a significant decline in height ($p < 0.001$), nutritional status assessed by the Mini Nutritional Assessment (MNA) ($p = 0.002$), serum albumin levels ($p < 0.001$), bioelectrical impedance phase angle ($p < 0.001$), skeletal muscle mass, and skeletal muscle mass index ($p < 0.001$). In addition, bone mineral density of the femoral neck ($p < 0.001$) and total proximal femur ($p = 0.001$) decreased with age. Correlation analysis confirmed significant negative associations between age and skeletal muscle mass index ($\rho = -0.229$; $p = 0.006$), femoral neck bone mineral density ($\rho = -0.355$; $p < 0.001$), and total proximal femur bone mineral density ($\rho = -0.328$; $p < 0.001$). **Conclusions.** Age in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis is associated with reduced muscle mass, impaired nutritional status, and lower femoral bone mineral density. These findings highlight the close relationship between age-related changes in bone and muscle tissues and support the need for comprehensive assessment of osteosarcopenia in older patients.

KEYWORDS: osteoporosis, sarcopenia, malnutrition, dual-energy X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance analysis

Funding. The authors declare that they received no external funding for the study and preparation of this publication.

✉ Anastasiya S. Podkhvatilina. E-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

© Podkhvatilina A.S., Nikitin I.G., Shchelykalina S.P., 2026

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным данным, костная и мышечная ткань тесно взаимосвязаны друг с другом: они объединены общим эмбриогенезом, синергичным развитием в течение жизни и, соответственно, регрессом с возрастом [1], в частности после наступления менопаузы. Как известно, взаимодействия между клетками костного матрикса обусловлены не только механическими факторами, но и гуморальными механизмами.

Биологическое старение — неизбежное и непрерывное явление, изначально заложенное в геноме живого организма. Связанный с ним период постменопаузы у женщин обычно представляет собой постепенный процесс, занимающий много лет и вызванный прекращением репродуктивной функции яичников, который в норме уже может происходить начиная с 45 лет. С учетом современных тенденций к увеличению продолжительности жизни, женщины проводят в периоде постменопаузы около трети всего жизненного цикла [2]. Но уже в возрасте старше 30 лет большинство людей начинают терять как костную, так и мышечную массу [3]. Вклад в развитие и регресс костной и мышечной ткани вносят как наследственность, так и факторы образа жизни, а также сам возраст, и значимость вклада каждого из компонентов старения еще предстоит изучить подробнее.

С наступлением менопаузы и из-за недостатка действия эстрогена, обладающего обширными метаболическими эффектами, характерно снижение безжировой массы (или тощей массы) и массы скелетных мышц, что может привести к саркопении [4, 5]. К тому же, до 3% самостоятельно проживающих пациентов, согласно статистическим данным, страдают недостаточностью питания, что также может провоцировать развитие и прогрессирование остеосаркопении [6].

Распространенность остеопороза в мире также неуклонно растет: каждая третья россиянка в возрасте старше 50 лет страдает остеопорозом [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование направлено на оценку вклада возраста в развитие саркопении и остеопороза, с учетом его выраженности, у пациенток в постменопаузе.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое вошли пациентки постменопаузального периода, проходившие диагностику и лечение по поводу остеопороза и остеопении в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр “Лечебно-реабилитационный центр”» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ НМИЦ ЛРЦ МЗ РФ). Участников отбирал врач-исследователь (диетолог) для оценки соответствия критериям включения и исключения. Согласно представленным критериям, в окончательную выборку вошло 120 пациентов.

Условия проведения исследования

Основным источником информации для этого исследования были представленные медицинские карты пациенток, обратившихся на прием к врачу-исследователю в период с января 2023 г. по декабрь 2024 г. на базе ФГАУ НМИЦ ЛРЦ МЗ РФ. Проведение диссертационного исследования одобрено на заседании локального этического комитета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 22 января 2024 г.

Критерии соответствия (отбора)

Критерии включения: женский пол, постменопауза, возраст от 45 лет, диагностированные ранее нарушения минеральной костной плотности (остеопороз или остеопения), наличие рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (сроком не более 6 месяцев), проведенное в день осмотра врачом биоимпедансное исследование состава тела, подписанное добровольное информированное согласие, отсутствие данных о наличии критериев невключения.

Критерии невключения: психические заболевания, маломобильные пациенты, пациенты с кардиостимулятором (ввиду противопоказания к проведению биоимпедансного анализа (БИА)), пациенты с эндопротезами или переломами обоих тазобедренных суставов или металлоконструкциями в поясничном отделе позвоночника (ввиду трудностей интерпретации двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray

absorptiometry, DXA; далее — денситометрия) и БИА), отказ от подписания добровольного информированного согласия.

ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали анамнестические (возраст, наличие перелома), антропометрические (рост, вес с расчетом индекса массы тела (ИМТ)) и инструментальные данные: денситометрия (минеральная костная плотность поясничного отдела позвоночника и бедра в его проксимальном отделе и шейке), биоимпедансный анализ состава тела (фазовый угол, индексы скелетно-мышечной и тощей масс). На основании анамнестических данных были заполнены опросники риска переломов FRAX, а также опросники NRS-2002, MNA.

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Данные были исследованы путем анализа медицинской документации пациентов, обратившихся к врачу-исследователю. Результаты денситометрии этих пациентов были получены с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии различных моделей оборудования. Показатели биоимпедансного анализа состава тела были получены с помощью анализатора ABC-02 «МЕДАСС» (Россия, Москва). Исследование выполнено в положении лежа с соблюдением требования голода и физического покоя для пациентов.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Статистические расчеты были проведены в программной среде R (R Core Team, 2024). Первичная обработка этих данных включала расчет основных характеристик выборки (медиана, интерквартильный размах). Для оценки взаимосвязей между количественными показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для анализа различий между группами пациентов применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, проводили пост-хок попарные сравнения с использованием критерия Данна с поправкой на множественные сравнения. Для оценки взаимосвязей между количественными показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ФОРМИРОВАНИЕ ВЫБОРКИ

В исследование вошли 120 пациенток постменопаузального периода, обратившихся

на амбулаторный прием к эндокринологу-диетологу по поводу выявленного по результатам денситометрии остеопороза или остеопении. Значимых в данном клиническом контексте сопутствующих заболеваний, острых состояний на момент сбора данных не было.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫБОРКИ

Медиана возраста составила 69 лет (квартили 62,75; 75,0). В качестве основных антропометрических характеристик использовались данные роста (медиана роста составила 160 см, квартили — 154,75; 164,25), веса (медиана веса — 69,8 кг, квартили — 59,0; 77,25) и ИМТ (медиана 26,33 кг/м², квартили — 23,7; 29,77). По данным лабораторных исследований, отражающих нутритивный статус пациентов, медиана уровня альбумина составила 41,3 г/л (квартили — 39,0; 44,23), медиана уровня общего белка — 72,0 г/л (квартили — 68,0; 75,0), креатинина — 76,0 (квартили — 72,0; 80,0), общего витамина D — 33,09 нг/мл (квартили — 26,78; 42,23), и медиана среднего абсолютного числа лимфоцитов, по данным общего анализа крови, составила $2,01 \times 10^9$ /л (квартили — 1,73; 2,14). Средний индекс скелетно-мышечной массы этих пациентов, измеренный с помощью БИА, составил 6,66 кг/м² (квартили — 5,91; 7,3), средний уровень фазового угла БИА — 5,36 (квартили — 4,76; 5,74).

Пациенты были разделены на группы в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения: от 40 до 59 лет (средний возраст) — 17 человек, от 60 до 75 лет (пожилой возраст) — 67 человек, старше 75 лет (преклонный возраст) — 36 человек. Группы сравнивали по основным признакам с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При наличии значимых различий проводили попарные сравнения критерием Данна с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Данные представлены в табл. 1.

Сравнение показателей между тремя возрастными группами (40–59 лет, 60–74 года и старше 75 лет) показало, что для большинства характеристик наблюдаются статистически значимые различия (тест Краскела–Уоллиса). Для уточнения направленности различий были проведены пост-хок сравнения критерием Данна.

Как видно из данных таблицы, статистически значимые различия между группами сохранились и после поправки на множественные сравнения: между группой пациентов до 59 лет и группами 60–74 лет ($p=0,002$) и

Таблица 1

Сравнение разных возрастных групп по основным антропометрическим показателям и опросникам

Table 1

Comparison of anthropometric parameters and questionnaire-based assessments across different age groups

Показатель / Parameter	Возрастная группа, лет / Age group, years	Медиана и квартили / Median and quartiles	Диапазон / Range	Р-критерий Краскела– Уоллиса / Kruskal–Wallis test, p-value	Р-критерий Данна / Dunn's test, p-value
Рост, см / Height, cm	№ 1 — 40–59	165,00 (161,00; 168,00)	160,00–172,00	<0,001	№ 1/2 p=0,002 № 2/3 p=0,127 № 1/3 p <0,001
	№ 2 — 60–74	160,00 (156,00; 164,00)	148,00–172,00		
	№ 3 >75	155,50 (150,75; 160,25)	145,00–168,00		
Вес, кг / Weight, kg	№ 1 — 40–59	71,00 (60,00; 79,20)	45,70–94,00	0,046	№ 1/2 p=1,000 № 2/3 p=0,103 № 1/3 p=1,000
	№ 2 — 60–74	70,00 (61,45; 79,00)	52,00–112,40		
	№ 3 >75	60,00 (54,75; 75,25)	48,00–95,00		
Индекс массы тела / Body mass index	№ 1 — 40–59	25,26 (20,76; 28,47)	16,79–35,16	0,097	№ 1/2 p=0,127 № 2/3 p=0,463 № 1/3 p=1,000
	№ 2 — 60–74	27,85 (24,65; 29,95)	19,72–43,91		
	№ 3 >75	26,22 (22,82; 29,29)	19,60–37,11		
FRAX1	№ 1 — 40–59	8,20 (7,40; 14,00)	6,80–21,00	<0,001	№ 1/2 p=0,002 № 2/3 p=0,049 № 1/3 p <0,001
	№ 2 — 60–74	16,00 (9,50; 19,00)	6,80–38,00		
	№ 3 >75	18,50 (13,75; 29,00)	8,30–44,00		
FRAX2	№ 1 — 40–59	0,70 (0,50; 1,10)	0,40–5,50	<0,001	№ 1/2 p <0,001 № 2/3 p <0,001 № 1/3 p <0,001
	№ 2 — 60–74	2,40 (1,40; 3,55)	0,50–14,00		
	№ 3 >75	6,55 (3,77; 13,25)	1,50–28,00		
MNA	№ 1 — 40–59	24,00 (24,00; 24,00)	18,00–24,00	0,002	№ 1/2 p=0,047 № 2/3 p <0,001 № 1/3 p=1,000
	№ 2 — 60–74	24,00 (24,00; 24,00)	19,00–24,00		
	№ 3 >75	24,00 (23,00; 24,00)	17,00–24,00		
NRS-2002	№ 1 — 40–59	0,00 (0,00; 0,00)	0,00–3,00	0,130	№ 1/2 p=0,189 № 2/3 p=0,129 № 1/3 p=1,000
	№ 2 — 60–74	0,00 (0,00; 0,00)	0,00–3,00		
	№ 3 >75	0,00 (0,00; 0,00)	0,00–4,00		

Примечание: FRAX — инструмент для оценки риска переломов; FRAX1 — значение 10-летней расчетной вероятности основных (всех) остеопоротических переломов, без коррекции на данные денситометрии; FRAX2 — значение 10-летней расчетной вероятности остеопоротических переломов бедра, без коррекции на данные денситометрии; MNA — краткая шкала оценки питания; NRS-2002 — скрининговая шкала для оценки нутриционного риска.

Note: FRAX — Fracture Risk Assessment Tool; FRAX1 — 10-year probability of major osteoporotic fractures without bone mineral density (BMD) adjustment; FRAX2 — 10-year probability of hip fracture without bone mineral density (BMD) adjustment; MNA — Mini Nutritional Assessment; NRS-2002 — Nutritional Risk Screening 2002

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

75 лет и старше ($p < 0,001$). Однако при сопоставлении показателей веса и ИМТ подобной связи не выявлено.

Расчетный риск переломов FRAX продемонстрировал статистически значимые различия в разных возрастных группах ($p < 0,001$), что можно объяснить тем, что в своих расчетах он использует параметр возраста. Для риска переломов бедра статистическая значимость достигала максимальной ($p < 0,001$) при сравнении всех возрастных групп.

По результатам расширенной шкалы MNA отмечены значимые различия между возрастными группами ($p = 0,002$). После поправки

на множественные сравнения различия были значимыми между группой 60–74 года и старшей группой (> 75 лет) и достигли статистической значимости ($p < 0,001$). В старшей возрастной группе средний балл MNA был ниже, что отражает возрастную тенденцию к снижению нутритивного статуса. В то же время распределение результатов по шкале NRS-2002 существенно не различалось между возрастными группами ($p = 0,130$).

Далее проведено сравнение пациентов в разных возрастных группах по параметрам денситометрии, которое представлено в табл. 2.

Таблица 2

Сравнение разных возрастных групп по основным показателям денситометрии

Table 2

Comparison of bone mineral density parameters across different age groups

Показатель / Parameter	Возрастная группа, лет / Age group, years	Медиана и квартили / Median and quartiles	Диапазон / Range	Р-критерий Краскела–Уоллиса / Kruskal–Wallis test, p-value	Р-критерий Данна / Dunn's test, p-value
Позвоночник L1–L4/ Lumbar spine L1–L4	№ 1 — 40–59	0,81 (0,76; 0,86)	0,55–0,91	0,404	№ 1/2 p=1,000 № 2/3 p=1,000 № 1/3 p=0,544
	№ 2 — 60–74	0,83 (0,77; 0,91)	0,61–1,21		
	№ 3 >75	0,84 (0,74; 0,98)	0,58–1,40		
Шейка бедра / Femoral neck	№ 1 — 40–59	0,78 (0,69; 0,80)	0,55–0,95	<0,001	№ 1/2 p=1,000 № 2/3 p<0,001 № 1/3 p=0,013
	№ 2 — 60–74	0,77 (0,71; 0,80)	0,57–1,10		
	№ 3 >75	0,67 (0,64; 0,73)	0,54–0,93		
Проксимальный отдел бедра / Total hip	№ 1 — 40–59	0,90 (0,79; 0,99)	0,57–1,05	0,001	№ 1/2 p=1,000 № 2/3 p=0,002 № 1/3 p=0,024
	№ 2 — 60–74	0,88 (0,79; 0,96)	0,63–1,15		
	№ 3 >75	0,77 (0,71; 0,87)	0,53–1,19		

Примечание: у лиц старше 75 лет значения BMD (Bone Mineral Density — минеральная костная плотность) были ниже, чем у участников 60–74 лет, тогда как различия между двумя младшими и крайними возрастными группами не достигали значимости.
Note: Participants aged ≥ 75 years had lower BMD (Bone Mineral Density) values than those aged 60–74 years, whereas the differences between the youngest and the oldest age groups did not reach statistical significance.

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 3

Сравнение разных возрастных групп по основным показателям биоимпеданса

Table 3

Comparison of major bioelectrical impedance analysis parameters across different age groups

Показатель / Parameter	Возрастная группа, лет / Age group, years	Медиана и квартили / Median and quartiles	Диапазон / Range	Р-критерий Краскела– Уоллиса / Kruskal– Wallis test, p-value	Р-критерий Данна / Dunn's test, p-value
Фазовый угол / Phase angle	№ 1 — 40–59	5,83 (5,36; 6,17)	4,51–6,40	<0,001	№ 1/2 p=0,109 № 2/3 p<0,001 № 1/3 p<0,001
	№ 2 — 60–74	5,45 (5,02; 5,75)	3,51–7,11		
	№ 3 >75	4,75 (4,31; 5,29)	3,21–6,02		
Безжировая, или тощая, масса, кг / Fat-free, or lean body mass, kg	№ 1 — 40–59	44,97 (40,22; 46,61)	35,32–56,16	0,024	№ 1/2 p=1,000 № 2/3 p=0,460 № 1/3 p=0,918
	№ 2 — 60–74	44,30 (41,15; 48,92)	38,65–59,10		
	№ 3 >75	41,77 (39,68; 44,69)	36,46–53,55		
Скелетно-мышечная масса, кг / Skeletal muscle mass, kg	№ 1 — 40–59	18,70 (16,70; 19,74)	13,81–24,90	<0,001	№ 1/2 p=0,364 № 2/3 p=0,004 № 1/3 p<0,001
	№ 2 — 60–74	17,30 (15,89; 19,82)	12,85–25,01		
	№ 3 >75	14,71 (13,23; 16,55)	10,56–22,22		
Индекс безжировой массы, кг/м ² / Fat-free mass index, kg/m ²	№ 1 — 40–59	15,93 (15,22; 17,16)	13,24–19,43	0,013	№ 1/2 p=0,269 № 2/3 p=1,000 № 1/3 p=0,209
	№ 2 — 60–74	17,60 (16,38; 18,91)	13,58–23,09		
	№ 3 >75	18,03 (16,26; 18,59)	14,51–20,92		
Индекс скелетно- мышечной массы, кг/м ² / Skeletal muscle mass index, kg/m ²	№ 1 — 40–59	6,59 (6,35; 7,31)	5,40–8,62	<0,001	№ 1/2 p=1,000 № 2/3 p=0,012 № 1/3 p=0,040
	№ 2 — 60–74	6,80 (6,29; 7,59)	5,17–9,77		
	№ 3 >75	5,99 (5,62; 6,77)	4,92–8,68		

Примечание: наиболее значимые различия продемонстрированы в сравнении между разными возрастными группами показателя фазового угла, скелетно-мышечной массы и индекса скелетно-мышечной массы.
Note: Among the bioimpedance parameters, phase angle, skeletal muscle mass, and skeletal muscle mass index demonstrated the most pronounced differences across age groups.

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Показатели минеральной плотности костной ткани L_I-L_{IV} не различались между возрастными группами ($p=0,404$). Учитывая снижение роста пациентов старших групп, можно предположить, что сопоставимые показатели минеральной костной плотности позвоночника в разных возрастных группах обусловлены ее завышением на фоне снижения высоты тел позвонков.

Косвенно подтверждает это суждение выявление значимых различий между возрастными группами ($p < 0,001$) для показателя BMD шейки бедра и всего бедра, подтвержденное при попарном сравнении с группой старше 75 лет: $p < 0,001$ при сопоставлении с группой 60–74 лет и $p=0,013$ при сравнении с группой до 59 лет. Похожая тенденция отмечается и при анализе всего проксимального отдела бедра.

Также был проведен анализ основных показателей биоимпедансного исследования в зависимости от возраста. Установлено, что фазовый угол достоверно снижался с увеличением возраста ($p < 0,001$). У пациентов старше 75 лет данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с лицами более молодого возраста, тогда как различий между группами 40–59 и 60–74 лет выявлено не было (табл. 3).

Для скелетно-мышечной массы и индекса скелетно-мышечной массы также отмечены значимые возрастные различия ($p < 0,001$). Однако после внесения поправки на множественные сравнения статистическая значимость сохранялась только для индекса скелетно-мышечной массы: у пациентов старше 75 лет его значения были ниже, чем в группе

Таблица 4

Сравнение разных возрастных групп по результатам лабораторных исследований

Table 4

Comparison of laboratory findings across different age groups

Показатель / Parameter	Возрастная группа, лет / Age group, years	Медиана и квартили / Median and quartiles	Диапазон / Range	Р-критерий Краскела– Уоллиса / Kruskal– Wallis test, p-value	Р-критерий Данна / Dunn's test, p-value
Кальций общий, ммоль/л / Total calcium, mmol/L	№ 1 — 40–59	2,35 (2,29; 2,49)	2,15–2,73	0,867	№ 1/2 $p=0,262$ № 2/3 $p=0,940$ № 1/3 $p=0,099$
	№ 2 — 60–74	2,31 (2,22; 2,35)	1,95–2,58		
	№ 3 >75	2,28 (2,21; 2,33)	2,05–2,64		
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	№ 1 — 40–59	44,20 (42,00; 46,20)	39,50–49,50	<0,001	№ 1/2 $p=0,014$ № 2/3 $p=0,046$ № 1/3 $p<0,001$
	№ 2 — 60–74	41,70 (39,00; 44,10)	36,00–48,50		
	№ 3 >75	40,20 (38,67; 42,02)	33,20–49,80		
Фосфор, ммоль/л / Phosphorus, mmol/L	№ 1 — 40–59	1,30 (1,20; 1,38)	1,04–1,80	0,018	№ 1/2 $p=0,108$ № 2/3 $p=0,169$ № 1/3 $p=1,000$
	№ 2 — 60–74	1,21 (1,12; 1,29)	0,70–1,55		
	№ 3 >75	1,25 (1,19; 1,38)	0,81–1,65		
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	№ 1 — 40–59	73,00 (70,00; 76,00)	62,00–79,00	0,661	№ 1/2 $p=1,000$ № 2/3 $p=1,000$ № 1/3 $p=1,000$
	№ 2 — 60–74	72,00 (68,50; 74,00)	62,00–87,00		
	№ 3 >75	72,50 (68,00; 76,25)	57,00–83,00		
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μ mol/L	№ 1 — 40–59	75,00 (72,00; 77,00)	55,00–80,00	0,046	№ 1/2 $p=1,000$ № 2/3 $p=0,032$ № 1/3 $p=0,043$
	№ 2 — 60–74	74,00 (71,00; 80,00)	45,40–135,00		
	№ 3 >75	78,00 (74,00; 81,00)	47,50–159,00		
25-ОН-витамин D, нг/мл / 25-hydroxyvitamin D, ng/mL	№ 1 — 40–59	31,00 (23,00; 42,20)	6,09–58,00	0,090	№ 1/2 $p=1,000$ № 2/3 $p=0,133$ № 1/3 $p=0,857$
	№ 2 — 60–74	35,00 (28,24; 44,70)	8,60–70,00		
	№ 3 >75	30,53 (22,07; 38,40)	5,89–61,80		
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$ / Absolute lymphocyte count, $10^9/L$	№ 1 — 40–59	1,86 (1,70; 2,01)	0,92–2,80	0,014	№ 1/2 $p=0,016$ № 2/3 $p=0,263$ № 1/3 $p=1,000$
	№ 2 — 60–74	2,05 (1,92; 2,19)	1,20–3,35		
	№ 3 >75	1,97 (1,43; 2,15)	1,09–3,74		

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 5

Значения коэффициента корреляции Спирмена

Table 5

Spearman's correlation coefficients

Переменная / Variable	Коэффициент / Coefficient	p-значение / p-value
Индекс скелетно-мышечной массы / Skeletal muscle mass index	-0,229	0,0065
Минеральная плотность кости позвоночника L1-L4 / Lumbar spine bone mineral density (L1-L4)	0,158	0,079
Минеральная плотность кости шейки бедра / Femoral neck bone mineral density	-0,355	<0,001
Минеральная плотность кости проксимального отдела бедра / Total hip bone mineral density	-0,328	<0,001

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

60–74 лет ($p=0,012$). Различия также были обнаружены по безжировой (тощей) массе тела ($p=0,024$), индексу безжировой (тощей) массы ($p=0,013$), но в попарных сравнениях они не подтвердились. Показатель фазового угла продемонстрировал статистическую значимость ($p < 0,001$), в том числе в попарных сравнениях с группой пациентов старше 75 лет: $p < 0,001$ при сравнении с группой 60–74 лет и $p=0,001$ при сравнении с группой до 59 лет.

Проведен также анализ различия возрастных групп по результатам основных проведенных лабораторных исследований, потенциально отражающих их нутритивный статус, что представлено в табл. 4.

Статистически значимые различия между группами получены по уровню альбумина ($p < 0,001$), креатинина ($p=0,046$), фосфора ($p=0,018$) и абсолютного числа лимфоцитов крови ($p=0,014$). Однако при поправке на множественные сравнения статистическая значимость сохранилась только для сопоставления между группами уровня альбумина (при сравнении группы пациентов до 59 лет с группой 60–74 лет ($p=0,014$) и старше 75 лет ($p < 0,001$)) и абсолютного числа лимфоцитов (при сравнении группы до 59 лет с группой 60–74 лет, однако значимость коэффициента, с учетом поправки на множественные сравнения, пограничная ($p=0,016$)).

Таким образом, сопоставляя разные по возрасту группы пациентов, после поправки на множественные сравнения статистически значимые возрастные различия сохранялись для величины их роста, фазового угла, BMD шейки и всего проксимального отдела бедра, показателей FRAX, MNA, скелетно-мышечной массы и индекса скелетно-мышечной массы, а также уровня альбумина.

По данным корреляционного анализа Спирмена (табл. 5), увеличение возраста ассоциировалось со снижением индекса скелетно-мышечной массы ($p=-0,229$; $p=0,006$), а также минеральной плотности костной ткани шейки бедра ($p=-0,355$; $p < 0,001$) и всего проксимального отдела бедра ($p=-0,328$; $p < 0,001$). При этом статистически значимой связи между возрастом и минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника (L1–L4) не выявлено ($p=0,158$; $p=0,079$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По мере увеличения возрастных значений исследуемых пациентов выявлено статистически значимое снижение роста ($p < 0,001$), тогда как различия индекса массы тела между группами отсутствовали ($p=0,097$). Показатели FRAX увеличивались с возрастом ($p < 0,001$), а значения MNA снижались у пациенток старших возрастных групп ($p=0,002$).

При анализе денситометрии поясничного отдела позвоночника и бедренной кости возрастные различия не были выявлены для минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника ($p=0,404$), однако показали статистическую значимость в области шейки бедра ($p < 0,001$) и проксимального отдела бедра ($p=0,001$), достоверно снижаясь с возрастом.

По данным биоимпедансного анализа состава тела у пациенток старших возрастных групп отмечались более низкие значения фазового угла ($p < 0,001$), скелетно-мышечной массы ($p < 0,001$) и индекса скелетно-мышечной массы ($p < 0,001$).

Среди лабораторных показателей наиболее выраженные возрастные различия были

выявлены для уровня альбумина ($p < 0,001$), который также снижался с возрастом.

Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимую отрицательную связь возраста с индексом скелетно-мышечной массы ($\rho = -0,229$; $p = 0,006$), BMD шейки бедра ($\rho = -0,355$; $p < 0,001$) и проксимального отдела бедра ($\rho = -0,328$; $p < 0,001$). Статистически значимой связи возраста с BMD поясничного отдела позвоночника также не выявлено ($\rho = 0,158$; $p = 0,079$).

Таким образом, увеличение возраста у женщин с остеопенией и остеопорозом ассоциировано со снижением мышечной массы, фазового угла биоимпедансного анализа, уровня альбумина и минеральной плотности костной ткани бедренной кости.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании проведен анализ клинико-анамнестических параметров пациенток группы постменопаузального остеопороза и остеопении, и полученные результаты в целом подтверждают концепцию остеосаркопении как многофакторного возраст-ассоциированного синдрома, характеризуемого параллельным ухудшением состояния костной и мышечной ткани. Например, выявлено статистически значимое снижение показателей мышечной массы (измеренной с помощью БИА) с возрастом. Проведенный корреляционный анализ также продемонстрировал отрицательную связь возраста с индексом скелетно-мышечной массы ($\rho = -0,229$; $p = 0,006$). Снижение показателя фазового угла БИА также может свидетельствовать об ухудшении функционального состояния клеток и изменении их метаболической активности, что соответствует современным представлениям о патогенезе саркопении.

При исследовании состояния костной ткани установлено, что наиболее выраженные возрастные изменения наблюдались в области проксимального отдела бедренной кости. Выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между возрастом и минеральной плотностью кости шейки бедра ($\rho = -0,355$; $p < 0,001$), а также всего проксимального отдела бедра ($\rho = -0,328$; $p < 0,001$). Полученные данные согласуются с результатами многочисленных исследований, демонстрирующих более выраженную потерю костной массы в областях, богатых кортикальной костью, по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы.

Но особо интересным результатом, мало описанным в литературе, является отсутствие статистически значимых различий минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника между возрастными группами, а также отсутствие достоверной корреляции данного показателя с возрастом. Наиболее вероятной причиной получения таких данных авторы считают деформацию тел позвонков, вызывающих возрастное снижение роста. Однако объяснением также могут быть другие дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, включая остеофитоз, кальцификацию связочного аппарата. Известно, что подобные изменения способны приводить к искусственному завышению показателей минеральной плотности костей по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, что может маскировать потерю костной массы и затруднять диагностику остеопороза.

Косвенно эту гипотезу подтверждает возраст-ассоциированное снижение роста пациенток. Даже несмотря на отсутствие статистически значимых различий индекса массы тела между возрастными категориями, наблюдаемое уменьшение роста может приводить к искажению расчетных значений ИМТ, что ограничивает его использование для оценки нутритивного статуса данной группы пациентов.

Среди лабораторных данных, анализируемых в нашем исследовании, обращает на себя внимание возраст-ассоциированное снижение концентрации альбумина сыворотки крови. Даже при сохранении медианных значений в пределах референсного диапазона выявленные различия могут отражать постепенное ухудшение белкового обеспечения организма и являться дополнительным маркером риска развития саркопении.

Однако следует отметить и ограничения проведенного исследования. К ним, в первую очередь, можно отнести малую выборку (120 пациенток), одноцентровой дизайн и отсутствие сравнения с группой пациенток без нарушений минеральной костной плотности. К тому же, поперечный характер исследования не позволяет оценить причинно-следственные связи между возрастом, изменениями состава тела и состоянием костной ткани. Для уточнения полученных данных рекомендуется проведение дальнейших проспективных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин постменопаузального периода с остеопенией и остеопорозом показатель

«паспортного» возраста ассоциирован со снижением минеральной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости. У пациенток старшего возраста также отмечены признаки возрастного ухудшения нутритивного статуса, включая снижение уровня альбумина и показателей мышечной массы, несмотря на отсутствие статистически значимых различий показателя ИМТ. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование только ИМТ для оценки нутритивного статуса у пациенток в постменопаузе, особенно старшего возраста, может быть недостаточно информативно.

Отсутствие различий минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника в разных возрастных группах позволяет предположить влияние возрастных дегенеративных изменений на результаты денситометрии позвоночника и указывает на необходимость комплексной интерпретации всех клинико-инструментальных данных для диагностики, лечения и профилактики остеопороза.

Выявленные возрастные изменения костной и мышечной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом и остеопенией свидетельствуют о тесной взаимосвязи данных компонентов костно-мышечной системы и подтверждают необходимость комплексного подхода к диагностике, профилактике и коррекции остеосаркопении с применением современных методов оценки костной и мышечной ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Подхвятилина А.С. — сбор и анализ полученных данных, обзор литературы, написание статьи; Никитин И.Г. — курация, сбор и анализ литературных источников, редакция статьи; Щелыкалина С.П. — курация, редакция статьи.

Авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 22 января 2024 г., выписка № 236 от 22.01.2024 г. Пациенты, включенные в исследование, подписали письменное информационное согласие на использование их обезличенных медицинских данных с научной целью.

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

Заявление об оригинальности. Для подготовки материалов статьи использованы впервые собранные данные, не опубликованные ранее.

Доступ к данным. Авторы предоставляют доступ к обезличенным данным статьи по запросу.

Генеративный искусственный интеллект. В данной работе искусственный интеллект не использовался.

Рассмотрение и рецензирование. Рукопись направлена в редакцию журнала в инициативном порядке.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. Podkhvatilina A.S. — data collection and analysis, literature review, manuscript writing; Nikitin I.G. — supervision, literature search and analysis, manuscript editing; Shchelykalina S.P. — supervision, manuscript editing.

The authors approved the manuscript and agree to be accountable for all aspects of this work. They guarantee the appropriate review and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, on January 22, 2024 (Protocol No. 236 dated January 22, 2024). Patients included in the study provided written informed consent for the use of their anonymized medical data for research purposes.

Disclosure of interests. The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the conduct of the study and the publication of this article.

Statement of originality. This article is based on newly collected data that have not been previously published.

Data availability. The authors will provide access to anonymized data underlying the article upon reasonable request.

Generative artificial intelligence. No generative artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

Peer review. The manuscript was submitted to the journal on the authors' own initiative.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gielen E., Dupont J., Dejaeger M., Laurent M.R. Sarcopenia, osteoporosis and frailty. *Metabolism*. 2023;145: 155638. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155638>.
2. Gatenby C., Simpson P. Menopause: physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(1):101855. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>.
3. Shao M., Wang Q., Lv Q., Zhang Y., Gao G., Lu S. Advances in the research on myokine-driven regulation of bone metabolism. *Heliyon*. 2024;10(1):e22547. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22547>.
4. Erdélyi A., Pálfi E., Túű L., Nas K., Szűcs Z., Török M. et al. The importance of nutrition in menopause and perimenopause — a review. *Nutrients*. 2023;16(1):27. <https://doi.org/10.3390/nu16010027>.
5. Critchlow A.J., Hiam D., Williams R., Scott D., Lamon S. The role of estrogen in female skeletal muscle aging: A systematic review. *Maturitas*. 2023;178:107844. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107844>.
6. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., Котовская Ю.В., Стародубова А.В., Погожева А.В. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):15–34. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>.
7. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Анастасия Сергеевна Подхватилина** — врач — эндокринолог-диетолог, Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»; старший лаборант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. E-mail: nansy.rezerpin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5050-6390>; SPIN: 2818-8561

Игорь Геннадиевич Никитин — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; SPIN: 3595-1990

Светлана Павловна Щелыкалина — к.м.н., доцент кафедры медицинской кибернетики информатики им. С.А. Гаспаряна медико-биологического факультета. E-mail: Svetlanath@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>; SPIN: 9804-0820

REFERENCES

1. Gielen E., Dupont J., Dejaeger M., Laurent M.R. Sarcopenia, osteoporosis and frailty. *Metabolism*. 2023;145: 155638. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155638>.
2. Gatenby C., Simpson P. Menopause: physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(1):101855. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>.
3. Shao M., Wang Q., Lv Q., Zhang Y., Gao G., Lu S. Advances in the research on myokine-driven regulation of bone metabolism. *Heliyon*. 2024;10(1):e22547. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22547>.
4. Erdélyi A., Pálfi E., Túű L., Nas K., Szűcs Z., Török M. et al. The importance of nutrition in menopause and perimenopause — a review. *Nutrients*. 2023;16(1):27. <https://doi.org/10.3390/nu16010027>.
5. Critchlow A.J., Hiam D., Williams R., Scott D., Lamon S. The role of estrogen in female skeletal muscle aging: A systematic review. *Maturitas*. 2023;178:107844. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107844>.
6. Tkacheva O.N., Tutelyan V.A., Shestopalov A.E., Kotoskaya Yu.V., Starodubova A.V., Pogozheva A.V. et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):15–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>.
7. Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.

AUTHORS' INFO

✉ **Anastasiya S. Podkhvatilina** — Endocrinologist, nutritionist, National Medical Research Centre “Treatment and Rehabilitation Centre”; Senior laboratory assistant at the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Medical Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nansy.rezerpin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5050-6390>; SPIN: 2818-8561

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Medical Sciences. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; SPIN: 3595-1990

Svetlana P. Shchelykalina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Computer Science named after S.A. Gasparyan, Faculty of Medicine and Biology. E-mail: Svetlanath@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>; SPIN: 9804-0820

УДК 616.61-002.3+616-076-073.756.8
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.43.86.013>

ПЭТ/КТ-ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 3D-РЕКОНСТРУКЦИЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Борис Аркадьевич Бердичевский¹, Татьяна Николаевна Василькова¹,
Григорий Васильевич Зубик¹, Михаил Алексеевич Корабельников²,
Даниил Анатольевич Учаев³

¹ Тюменский государственный медицинский университет, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, Российская Федерация

² Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», 625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32, Российская Федерация

³ Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 76, Российская Федерация

Для цитирования: Бердичевский Б.А., Василькова Т.Н., Зубик Г.В., Корабельников М.А., Учаев Д.А. ПЭТ/КТ-диагностика острого и хронического пиелонефрита с использованием 3D-реконструкций почечной паренхимы: клинические наблюдения. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):203–209. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.43.86.013>.

Поступила: 14.02.2026

Одобрена: 03.03.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Несмотря на прогресс в методах визуализации, точная оценка морфофункциональных изменений почечной паренхимы при воспалительных заболеваниях на ультраструктурном уровне остается сложной клинической задачей. Данная работа демонстрирует инновационный комплексный подход к диагностике острого и хронического пиелонефрита, основанный на интеграции данных позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и технологий трехмерного моделирования. В исследовании представлены два клинических наблюдения, в которых показана взаимосвязь показателей метаболической активности почечной паренхимы, полученных при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, всего тела с ¹¹C-холином, с результатами морфологического и ультраструктурного анализа. Показатель стандартизированного уровня захвата ¹¹C-холина в почечной паренхиме оказался чувствительным индикатором активности воспаления: при остром деструктивном пиелонефрите наблюдается выраженный гиперметаболизм в почечной паренхиме (SUV_{max} 17,76), в то время как при хроническом пиелонефрите выявлен гипометаболизм (SUV_{max} 8,5). В исследовании показана работа авторских программных обеспечений, которые позволили создать реконструкции 3D-анатомического состояния почечной паренхимы и 3D-ультраструктурные блочные модели основных элементов нефрона на основе снимков трансмиссионной электронной микроскопии с увеличением в 10 000 раз. Установлена связь между цифровыми показателями позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и ультраструктурными проявлениями острого и хронического воспаления в почечной паренхиме. Полученные результаты не исключают, что позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹¹C-холином может служить дополнительным неинвазивным инструментом в диагностике и оценке активности клинических проявлений острого и хронического пиелонефрита. Предлагаемый мультимодальный подход открывает новые возможности для разработки объективных диагностических алгоритмов и персонализированного ведения пациентов в современной нефроурологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пиелонефрит, трансмиссионная электронная микроскопия, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ПЭТ/КТ, ¹¹C-холин

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

✉ Борис Аркадьевич Бердичевский. E-mail: doktor_bba@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.43.86.013>

PET/CT DIAGNOSIS OF ACUTE AND CHRONIC PYELONEPHRITIS USING 3D RECONSTRUCTIONS OF THE RENAL PARENCHYMA: CLINICAL OBSERVATIONS

Boris A. Berdichevsky¹, Tatiana N. Vasilkova¹, Grigory V. Zubik¹,
Mikhail A. Korabelnikov², Daniil A. Uchaev³

¹ Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

² Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, 32 Barnaulskaya str., Tyumen, 625041, Russian Federation

³ South Ural State University (National Research University). 76 Lenin ave., Chelyabinsk, 454080, Russian Federation

For citation: Berdichevsky B.A., Vasilkova T.N., Zubik G.V., Korabelnikov M.A., Uchaev D.A. PET/CT diagnosis of acute and chronic pyelonephritis using 3D reconstructions of the renal parenchyma: clinical observations. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):203–209. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.43.86.013>.

Received: 14.02.2026

Revised: 03.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Despite advances in imaging techniques, accurate assessment of morphofunctional changes in the renal parenchyma during inflammatory diseases at the ultrastructural level remains a complex clinical challenge. This work demonstrates an innovative comprehensive approach to the diagnosis of acute and chronic pyelonephritis, based on the integration of data from positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), transmission electron microscopy (TEM), and three-dimensional modeling technologies. The study presents two clinical cases illustrating the relationship between the metabolic activity indices of the renal parenchyma obtained from whole-body positron emission tomography combined with computed tomography with ¹¹C-choline and the results of morphological and ultrastructural analysis. The standardized uptake value of ¹¹C-choline in the renal parenchyma proved to be a sensitive indicator of inflammation activity: in acute destructive pyelonephritis, pronounced hypermetabolism in the renal parenchyma is observed (SUVmax 17.76), while in chronic pyelonephritis, hypometabolism was detected (SUVmax 8.5). The study demonstrates the application of proprietary software that enabled the creation of 3D reconstructions of the anatomical state of the renal parenchyma and 3D ultrastructural block models of the main nephron elements based on transmission electron microscopy images at ×10,000 magnification. A correlation was established between the digital positron emission tomography combined with computed tomography parameters and the ultrastructural manifestations of acute and chronic inflammation in the renal parenchyma. The obtained results suggest that positron emission tomography combined with computed tomography with ¹¹C-choline may serve as an additional non-invasive tool in the diagnosis and activity assessment of the clinical manifestations of acute and chronic pyelonephritis. The proposed multimodal approach opens new possibilities for the development of objective diagnostic algorithms and personalized patient management in modern nephrology.

KEYWORDS: pyelonephritis, transmission electron microscopy, positron emission tomography combined with computed tomography, PET/CT, ¹¹C-choline

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

✉ Boris A. Berdichevsky. E-mail: doktor_bba@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Острый и хронический пиелонефрит остаются одними из наиболее распространенных и клинически значимых проблем в нефроурологии [1, 2]. Несмотря на наличие разнообразных диагностических методов — лабораторных исследований, ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии — точная количественная и качественная оценка морфологических и функциональных изменений на молекулярном и ультраструктурном уровнях остается сложной задачей для врача. Ограниченная разрешающая способность традиционных визуализирующих технологий, а также отсутствие комплексного подхода к анализу данных затрудняют раннее выявление воспалительных изменений и мониторинг их динамики. В последние десятилетия применение высокотехнологичных методов, таких как совмещенная позитронно-эмиссионная/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) открывает новые перспективы в оценке метаболической активности воспалительных процессов в почках [3–6]. Однако в клинической практике функциональные данные ПЭТ/КТ преимущественно используются для онкологической диагностики, в то время как интерпретация признаков воспаления в данных исследованиях остается недостаточно разработанной [7, 8].

Современная урология стремительно развивается в направлении интеграции инновационных технологий визуализации и цифровой обработки медицинских данных, что открывает новые возможности для диагностики воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Одним из наиболее перспективных направлений клинической урологии является применение методов комбинированной многокомпонентной визуализации в диагностике патологий почек. Многокомпонентная клиническая визуализация с внедрением технологий искусственного интеллекта и 3D-реконструктивных методик на основе данных ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином или 18-фтордезоксиглюкозой, трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) с увеличением в 10 000 раз могут значительно повысить эффективность и усовершенствовать диагностику почечных патологий различного генеза [9–13]. Комбинированная многокомпонентная оценка состояния почечной паренхимы по данным ПЭТ/КТ и ТЭМ с элементами 3D-реконструктивных технологий отвечает всем современным стандартам, однако практикующему врачу-урологу без знаний в области ядерной медицины, электронной ми-

кроскопии и 3D-моделирования анализировать результаты данных исследований не представляется возможным¹.

Таким образом, ПЭТ/КТ-диагностика острого и хронического пиелонефрита с использованием анатомических и ультраструктурных 3D-реконструкций почечной паренхимы может стать важным шагом для разработки новых клинических алгоритмов и улучшения качества медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями почек.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

В первом клиническом наблюдении пациент Н. 52 лет поступил в экстренном порядке с клинической картиной острого пиелонефрита. Болен в течение 4 дней. Отмечалась высокая температура тела (до 39 °С), ноющие боли в проекции правой почки. Самостоятельно принимал антибактериальные и жаропонижающие препараты. По результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования установлена гнойно-деструктивная форма пиелонефрита справа (карбункул нижнего полюса). В связи с выраженностью клинических проявлений воспаления больному выполнена экстренная нефрэктомия. Следующим этапом выполнена ТЭМ почечной паренхимы с увеличением в 10 000 раз, на снимках которой удалось визуализировать мочевое пространство с подоцитами, проксимальный и дистальные каналы нефрона (рис. 1).

Для дальнейшей оценки и усовершенствованной визуализации использовались авторские программные обеспечения: по макропрепарату почки создана 3D-анатомическая реконструкция визуального состояния почечной паренхимы, а по 2D-микрофотографиям ТЭМ с увеличением в 10 000 раз создавалась блочная 3D-реконструкция основных элементов нефрона. 3D-реконструкция всех элементов нефрона в едином блоке позволила детально изучить проявления хронического пиелонефрита на ультраструктурном уровне. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан. Из анамнеза установлено, что за 7 дней до поступления пациент проходил плановое ПЭТ/КТ-сканирование всего тела с ^{11}C -холином после радикальной простатэктомии.

¹ Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б., Зубик Г.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025687778 Российская Федерация. Клиническая навигация 3D-анатомического и 3D-ультраструктурного состояния почечной паренхимы по результатам ПЭТ/КТ всего тела с ^{11}C -холином: заявл. 14.07.2025; опубл. 15.10.2025.



Рис. 1. Трансмиссионная электронная микроскопия почечной паренхимы при остром пиелонефрите с увеличением в 10 000 раз (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 1. Transmission electron microscopy of the renal parenchyma in acute pyelonephritis, magnification $\times 10,000$ (the figure is prepared by the authors using their own data)

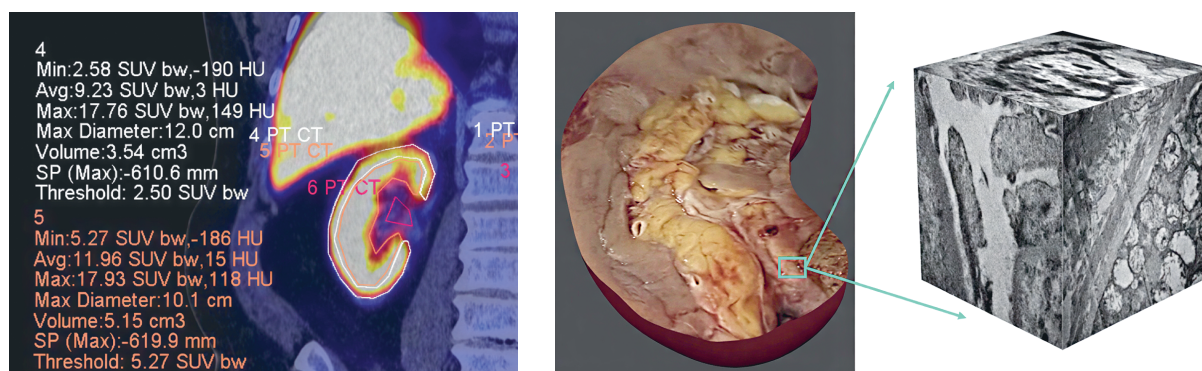


Рис. 2. Молекулярно-клеточный гиперметаболизм ^{11}C -холина по результатам ПЭТ/КТ-сканирования при остром деструктивном пиелонефрите с навигацией 3D-анатомического и 3D-ультраструктурного состояния почечной паренхимы ($\times 10\,000$) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 2. Molecular and cellular hypermetabolism of ^{11}C -choline as assessed by PET/CT scanning in acute destructive pyelonephritis with navigation of the 3D anatomical and 3D ultrastructural state of the renal parenchyma ($\times 10,000$) (the figure is prepared by the authors using their own data)

Ретроспективный анализ ПЭТ/КТ уже на доклинической стадии показал проявления гиперметаболизма ^{11}C -холина в почечной паренхиме справа SUVmax до 17,76 у.е. (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Во втором клиническом наблюдении пациентка Б. 46 лет поступила в плановом порядке для оперативного лечения злокачественной нефрогенной гипертензии на фоне хронического пиелонефрита. Для купирования злокачественной нефрогенной гипертензии выполнена нефрэктомия с положительным результатом. При помощи программного обеспечения создана 3D-анатомическая реконструкция визуального состояния почечной паренхимы при хроническом пиелонефрите. Далее выполнялась ТЭМ почечной паренхимы с увеличением в 10 000 раз (рис. 3).

Пациентка наблюдается у онколога по поводу рака шейки матки II стадии в состоянии клинической ремиссии и проходила ПЭТ/КТ всего тела с ^{11}C -холином. Показатель стандартизированного уровня захвата ^{11}C -холина составил 8,5 у.е., что является выраженным явлением гипометаболизма в почечной паренхиме (рис. 4).

В плановом порядке для купирования злокачественной нефрогенной гипертензии выполнена нефрэктомия с положительным результатом. 3D-реконструкция всех элементов нефрона в едином блоке позволила детально подтвердить проявления хронического пиелонефрита на ультраструктурном уровне. Выписана на 21-е сутки с достигнутой медикаментозной стабилизацией артериального давления в удовлетворительном состоянии, под амбулаторное наблюдение нефролога.



Рис. 3. Трансмиссионная электронная микроскопия почечной паренхимы при хроническом пиелонефрите с увеличением в 10 000 раз (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 3. Transmission electron microscopy of the renal parenchyma in chronic pyelonephritis, magnification $\times 10,000$ (the figure is prepared by the authors using their own data)

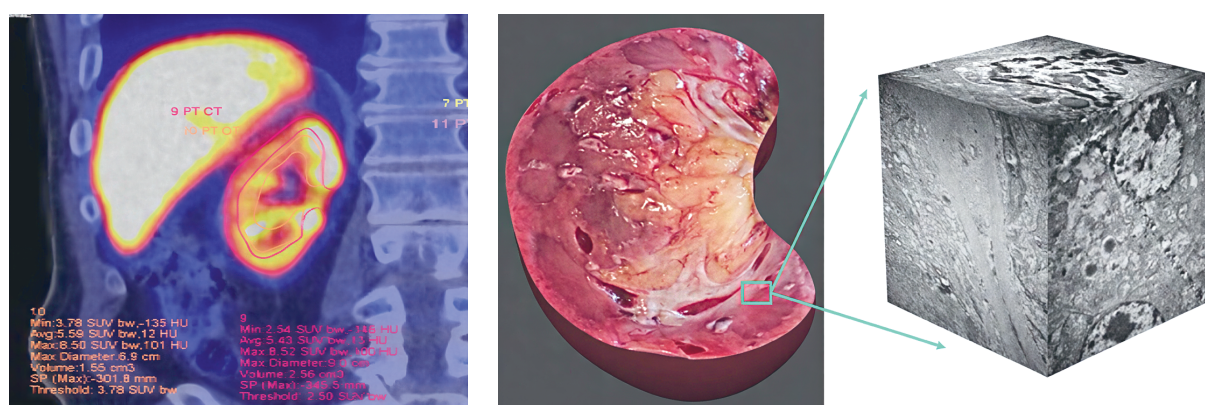


Рис. 4. Молекулярно-клеточный гипометаболизм ^{11}C -холина по результатам ПЭТ/КТ-сканирования при хроническом пиелонефрите с исходом во вторичное сморщивание почки с навигацией 3D-анатомического и 3D-ультраструктурного состояния почечной паренхимы ($\times 10\,000$) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 4. Molecular and cellular hypometabolism of ^{11}C -choline as assessed by PET/CT scanning in chronic pyelonephritis with an outcome of secondary renal contraction (nephrosclerosis), with navigation of the 3D anatomical and 3D ultrastructural state of the renal parenchyma ($\times 10,000$) (the figure is prepared by the authors using their own data)

В представленных клинических наблюдениях показатель стандартизированного уровня захвата ^{11}C -холина в почечной паренхиме соотносился с 3D-анатомической реконструкцией почечной паренхимы и 3D-ультраструктурной реконструкцией основных элементов нефрона в едином блоке при увеличении в 10 000 раз, созданных на основе авторских программных обеспечений. Взаимосвязь цифрового показателя стандартизированного уровня захвата ^{11}C -холина в почечной паренхиме с морфологическими и ультраструктурными изменениями подтверждает возможность использования ПЭТ/КТ в качестве дополнительного неинвазивного инструмента в диагностике острого и хронического пиелонефрита. Следует также отметить, что выявленные различия в показателях стандартизированного уровня захвата ^{11}C -холина в почечной паренхиме при остром и хроническом пиелонефрите свидетельствуют

о том, что ^{11}C -холин может служить информативным индикатором активности воспаления.

Описанные клинические наблюдения демонстрируют потенциал комплексного применения ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в сочетании с передовыми методами 3D-реконструкции для более точной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний в урологической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином может служить дополнительным неинвазивным инструментом в диагностике и оценке активности клинических проявлений острого и хронического пиелонефрита. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи между метаболической активностью тканей, морфологическими и ультраструктурными изменениями почечной паренхимы. Данный

комплексный подход существенно расширяет возможности неинвазивной диагностики, обеспечивая врача уникальной информацией для принятия клинических решений в сложных случаях, и представляет собой перспективную основу для разработки новых стандартов в визуализации нефроурологической патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Бердичевский Б.А., Василькова Т.Н., Зубик Г.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Зубик Г.В. — написание исходного текста рукописи, создание программного обеспечения; Корабельников М.А. — сбор и анализ данных, описание снимков ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином; Учаев Д.А. — сбор и анализ данных, описание микрофотографий трансмиссионной электронной микроскопии. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Berdichevsky B.A., Vasilkova T.N., Zubik G.V. — study concept and design, text writing; Zubik G.V. — drafting of the original manuscript, software development; Korabelnikov M.A. — data collection and analysis, description of ^{11}C -choline PET/CT images; Uchaev D.A. — data collection and analysis, description of transmission electron microscopy micrographs. All authors have read and approved the final version prior to publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Hudson C., Mortimore G. The diagnosis and management of a patient with acute pyelonephritis. *Br J Nurs.* 2020;29(3):144–150. <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.3.144>.

2. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Харчилава Р.Р. Хронический пиелонефрит. *Урология.* 2017;1(доп. выпуск 1):27–33. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.1-supplement>.
3. Dondi F., Pisani A.R., Lucarelli N.M., Gazzilli M., Talin A., Albano D. et al. Correlation between Kidney Uptake at [18F] FDG PET/CT and Renal Function. *J Pers Med.* 2023;14(1):40. <https://doi.org/10.3390/jpm14010040>.
4. Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б., Сапоженкова Е.В. и др. Клиническое значение ПЭТ/КТ молекулярно-клеточной диагностики воспалительных заболеваний органов мочевой системы. *Урология.* 2023;5:22–27. <https://doi.org/10.18565/urology.2023.5.22-27>.
5. Hanssen O., Lovinfosse P., Weekers L., Hustinx R., Joutet F. La tomographie par émission de positons au 18F-FDG en pathologie rénale non oncologique: indications actuelles et perspectives. *Nephrol Ther.* 2019;15(6):430–438. (In French.). <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.11.007>.
6. Solav S., Savale S., Patil A.M. Localization of acute pyelonephritis in pyrexia of unknown origin using FDG PET/CT. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2020;8(1):79–83. <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2019.14242>.
7. Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б., Сапоженкова Е.В. и др. ПЭТ/КТ молекулярно-клеточная визуализация острого пиелонефрита в диагностике скрытых причин лихорадки неясного генеза. *Урология.* 2024;4:75–80. <https://doi.org/10.18565/urology.2024.4.75-80>.
8. Moghrabi S., Abdulkadir A.S., Al-Hajaj N., Gnanasegaran G., Kumar R., Syed G. et al. A New Era for PET/CT: Applications in Non-Tumorous Renal Pathologies. *J Clin Med.* 2024;13(16):4632. <https://doi.org/10.3390/jcm13164632>.
9. Koichiro Ichimura, Soichiro Kakuta, Yuto Kawasaki. Morphological process of podocyte development revealed by block scanning electron microscopy. *J Cell Sci.* 2017;130(1):132–142. <https://doi.org/10.1242/jcs.187815>.
10. Cui Y., Chen Y., Zhao J. Application of 3D reconstruction technology for congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a case report. *Quantum Imaging Med Surg.* 2021. <https://doi.org/10.21037/qims-21-691>.
11. Hao J., Qiu Y., Zhao C. Multiple metabolic analysis of [18F] FDG PET/CT in patients with kidney disease. *Research article.* 2025;11(4).
12. Hotta M., Rieger A.C., Jafarvand M.G., Menon N., Farolfi A., Benz M.R. et al. Non-oncologic incidental uptake on FAPI PET/CT imaging. *British Journal of Radiology.* 2023;96(1142). <https://doi.org/10.1259/bjr.20220463>.
13. Singh S.B., Bhandari S., Siwakoti S. et al. Is Imaging Bacteria with PET a Realistic Option or an Illusion? *Diagnostics (Basel).* 2023;13(7):1231. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071231>.

REFERENCES

1. Hudson C., Mortimore G. The diagnosis and management of a patient with acute pyelonephritis. *Br J*

- Nurs.* 2020;29(3):144–150. <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.3.144>.
2. Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Kharchilava R.R. Chronic pyelonephritis. *Urology*. 2017;1(supplemented issue 1):27–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urol.2017.1-supplement>.
 3. Dondi F., Pisani A.R., Lucarelli N.M., Gazzilli M., Talin A., Albano D. et al. Correlation between Kidney Uptake at [18F] FDG PET/CT and Renal Function. *J Pers Med*. 2023;14(1):40. <https://doi.org/10.3390/jpm14010040>.
 4. Berdichevsky B.A., Berdichevsky V.B., Sapozhenkova E.V. et al. Clinical significance of PET/CT molecular-cellular diagnostics of inflammatory diseases of the urinary system. *Urology*. 2023;5:22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2023.5.22-27>.
 5. Hanssen O., Lovinfosse P., Weekers L., Hustinx R., Jouret F. La tomographie par émission de positons au 18F-FDG en pathologie rénale non oncologique: indications actuelles et perspectives. *Nephrol Ther*. 2019;15(6):430–438. (In French.). <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.11.007>.
 6. Solav S., Savale S., Patil A.M. Localization of acute pyelonephritis in pyrexia of unknown origin using FDG PET/CT. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2020;8(1):79–83. <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2019.14242>.
 7. Berdichevsky B.A., Berdichevsky V.B., Sapozhenkova E.V. et al. PET/CT molecular-cellular visualization of acute pyelonephritis in the diagnosis of hidden causes of fever of unknown genesis. *Urology*. 2024;4:75–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2024.4.75-80>.
 8. Moghrabi S., Abdulkadir A.S., Al-Hajaj N., Gnanasegaran G., Kumar R., Syed G. et al. A New Era for PET/CT: Applications in Non-Tumorous Renal Pathologies. *J Clin Med*. 2024;13(16):4632. <https://doi.org/10.3390/jcm13164632>.
 9. Koichiro Ichimura, Soichiro Kakuta, Yuto Kawasaki. Morphological process of podocyte development revealed by block scanning electron microscopy. *J Cell Sci*. 2017;130(1):132–142. <https://doi.org/10.1242/jcs.187815>.
 10. Cui Y., Chen Y., Zhao J. Application of 3D reconstruction technology for congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a case report. *Quantum Imaging Med Surg*. 2021. <https://doi.org/10.21037/qims-21-691>.
 11. Hao J., Qiu Y., Zhao C. Multiple metabolic analysis of [18F] FDG PET/CT in patients with kidney disease. *Research article*. 2025;11(4).
 12. Hotta M., Rieger A.C., Jafarvand M.G., Menon N., Farolfi A., Benz M.R. et al. Non-oncologic incidental uptake on FAPI PET/CT imaging. *British Journal of Radiology*. 2023;96(1142). <https://doi.org/10.1259/bjr.20220463>.
 13. Singh S.B., Bhandari S., Siwakoti S. et al. Is Imaging Bacteria with PET a Realistic Option or an Illusion? *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(7):1231. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071231>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Борис Аркадьевич Бердичевский** — д.м.н., профессор, кафедра детской хирургии с курсом урологии и андрологии. E-mail: doktor_bba@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>; SPIN: 4630-3855

Татьяна Николаевна Василькова — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по терапии УрФО, заведующая кафедрой факультетской терапии. E-mail: vasilkova@tyumsmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4753-6630>; SPIN: 3410-4460

Григорий Васильевич Зубик — стажер-исследователь, кафедра детской хирургии с курсом урологии и андрологии. E-mail: grisha.zubik@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1333-2922>; SPIN: 9388-0941

Михаил Алексеевич Корабельников — врач-радиолог. E-mail: kma_doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6020-2489>

Даниил Анатольевич Учаев — ведущий научный сотрудник, отдел электронной микроскопии и рентгеновских методов анализа. E-mail: uchaevda@susu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8623-4769>; SPIN: 5890-1584

AUTHORS' INFO

✉ **Boris A. Berdichevsky** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatric Surgery with a Course in Urology and Andrology. E-mail: doktor_bba@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>; SPIN: 4630-3855

Tatiana N. Vasilkova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Visiting Specialist in Therapy for the Ural Federal District, Head of the Department of Faculty Therapy. E-mail: vasilkova@tyumsmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4753-6630>; SPIN: 3410-4460

Grigory V. Zubik — Research Trainee, Department of Pediatric Surgery with a Course in Urology and Andrology. E-mail: grisha.zubik@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1333-2922>; SPIN: 9388-0941

Mikhail A. Korabelnikov — Radiologist. E-mail: kma_doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6020-2489>

Daniil A. Uchaev — Leading Researcher, Department of Electron Microscopy and X-ray Analysis Methods. E-mail: uchaevda@susu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8623-4769>; SPIN: 5890-1584

УДК [616.12-007-053.1+616.124-007.21+616.126.32-007.248]-089.84
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.25.37.014>

ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК СЕРДЦА: ЕДИНСТВЕННЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК И АТРЕЗИЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ФОНТЕНА — КАТАМНЕЗ

Елена Витальевна Матвиенко¹, Ирина Николаевна Дикарева²,
Елена Александровна Балакирева¹, Арина Александровна Жердева¹,
Людмила Николаевна Восковская²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

² Детская областная клиническая больница, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 44, Российская Федерация

Для цитирования: Матвиенко Е.В., Дикарева И.Н., Балакирева Е.А., Жердева А.А., Восковская Л.Н. Врожденный порок сердца: единственный желудочек и атрезия трикуспидального клапана после операции Фонтена — катамнез. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):210–218. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.25.37.014>.

Поступила: 22.12.2025

Одобрена: 21.01.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Врожденные пороки сердца группы «функционально единственный желудочек», в частности атрезия трикуспидального клапана, требуют многоэтапной паллиативной коррекции. Операция Фонтена обеспечивает долгосрочную выживаемость, однако формируемая циркуляция Фонтена сопряжена с риском отдаленных мульти-системных осложнений, что определяет необходимость пожизненного динамического наблюдения. Представлено наблюдение пациентки младшего школьного возраста с атрезией трикуспидального клапана и атрезией легочной артерии, которой в 2019 году выполнено тотальное кавапульмональное соединение экстракардиальным кондуитом с фенестрацией. Через 9 лет после операции состояние удовлетворительное, но сохраняются жалобы на одышку при умеренной нагрузке, акроцианоз и эпизоды десатурации. По данным эхокардиографии, систолическая функция единственного желудочка сохранена (фракция выброса 61%), кондуит проходим. При холтеровском мониторингировании выявлены синусовая тахикардия (средняя частота сердечных сокращений 106 ударов в минуту), удлинение скорректированного интервала $Q-T$ до 477 мс и эпизоды нерегулярного ритма. Рентгенологически — усиление легочного рисунка, кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 52%). Лабораторные показатели (коагулограмма, печеночные пробы) в пределах нормы. Данный случай иллюстрирует парадокс успешной хирургической коррекции и персистирующей сердечной недостаточности III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, обусловленной пассивным легочным кровотоком. Ключевые задачи ведения — контроль ритма (рассмотрение назначения бета-адреноблокаторов), пожизненная антиагрегантная терапия для профилактики тромбозов и регулярный мониторинг функции печени ввиду риска фиброза на фоне хронического венозного застоя. Операция Фонтена трансформирует летальный порок в хроническое заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода. Несмотря на высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности, современная тактика позволяет контролировать отдаленные осложнения и улучшать качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный порок сердца, единственный желудочек, атрезия трикуспидального клапана, операция Фонтена, кавапульмональный анастомоз

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

✉ Арина Александровна Жердева. E-mail: arinazherdeva2001@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.25.37.014>

CONGENITAL HEART DISEASE: SINGLE VENTRICLE AND TRICUSPID VALVE ATRESIA AFTER FONTAINE'S OPERATION — CATAMNESIS

Elena V. Matvienko¹, Irina N. Dikareva², Elena A. Balakireva¹, Arina A. Zherdeva¹,
Lyudmila N. Voskovskaya²

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, 44 Gubkin str., Belgorod, 308036, Russian Federation

For citation: Matvienko E.V., Dikareva I.N., Balakireva E.A., Zherdeva A.A., Voskovskaya L.N. Congenital heart disease: single ventricle and tricuspid valve atresia after Fontaine's operation — catamnesis. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):210–218. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.25.37.014>.

Received: 22.12.2025

Revised: 21.01.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Congenital heart defects of the "functionally single ventricle" group, such as tricuspid valve atresia, require multi-stage palliative correction. Fontan surgery provides long-term survival, but the resulting Fontan circulation carries the risk of remote multisystem complications, necessitating lifelong dynamic monitoring. This article presents the case of a 10-year-old girl with tricuspid valve atresia and pulmonary artery atresia who underwent a total cavopulmonary connection with an extracardiac conduit and fenestration in 2019. Nine years after surgery, the patient's condition is satisfactory, but she still experiences shortness of breath during moderate physical activity, acrocyanosis, and episodes of desaturation. According to echocardiography, the systolic function of the single ventricle is preserved (ejection fraction of 61%), and the conduit is passable. Holter monitoring revealed sinus tachycardia (average heart rate of 106 beats per minute), prolongation of the corrected $Q-T$ interval to 477 ms, and episodes of irregular rhythm. Radiologically, there was an increase in the pulmonary pattern and cardiomegaly (cardiothoracic index of 52%). Laboratory parameters (coagulogram, liver tests) are within the normal range. This case illustrates the paradox of successful surgical correction and persistent heart failure of functional class III according to the New York Heart Association classification, caused by passive pulmonary blood flow. The key management objectives are rhythm control (considering the prescription of beta-blockers), lifelong antiplatelet therapy for the prevention of thromboembolism, and regular monitoring of liver function due to the risk of fibrosis in the background of chronic venous congestion. Fontenot's operation transforms a lethal defect into a chronic disease that requires a multidisciplinary approach.

KEYWORDS: congenital heart defect, single ventricle, tricuspid valve atresia, Fontaine surgery, cavapulmonary anastomosis

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

✉ Arina A. Zherdeva. E-mail: arinazherdeva2001@yandex.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) остаются одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии и кардиохирургии, являясь ведущей причиной младенческой смертности от пороков развития. Распространенность ВПС в мире составляет, по данным крупных регистров, 4–50 случаев на 1000 живорожденных, при этом в Российской Федерации этот показатель находится на сопоставимом уровне — около 7–17 случаев на 1000 новорожденных [1–5]. Среди всего спектра ВПС особую сложность представляет группа аномалий, объединяемых понятием «функционально единственный желудочек», в частности атрезия трикуспидального клапана.

Атрезия трикуспидального клапана является тяжелым врожденным пороком, при котором отсутствует сообщение между правым предсердием и правым желудочком, что делает невозможным адекватное легочное кровообращение [6]. Актуальные на 2025 год хирургические методы лечения атрезии трикуспидального клапана включают паллиативные операции (предсердная септостомия, операция Бротто–Тауссиг–Блэнда (БТТ) и операция Гленна), направленные на создание условий для нормального кровотока и подготовки к корригирующим операциям, таким как операция Фонтена [7–9].

Операция тотального кавапульмонального соединения (операция Фонтена), при которой системный венозный возврат направляется непосредственно в легочные артерии в обход сердца, кардинально меняет гемодинамику пациента, создавая пассивный легочный кровоток, зависящий от центрального венозного давления [7, 10].

В 2024–2025 годах ведущие кардиохирургические центры мира и России (такие как НЦССХ им. А.Н. Бакулева, НМИЦ им. В.А. Алмазова, НЦЗД, НИИ кардиологии г. Томск, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, НМИЦ Шумакова) продолжают совершенствовать технику операции Фонтена. Операцию выполняют с использованием экстракардиального кондуита, что снижает риск послеоперационных аритмий. Активно применяется техника фенестрации (создания сообщения между кондуитом и предсердием) для декомпрессии венозной системы в раннем послеоперационном периоде [7, 10]. Долгосрочное выживание пациентов после операции Фонтена значительно возросло: по данным международного регистра, 20-летняя выживаемость превышает 90% [7].

Однако успешное выполнение операции не означает полного излечения. У пациентов формируется особое состояние гемодинамики — «циркуляция Фонтена», которая является неестественной и несет в себе риски отдаленных осложнений. Как демонстрирует приведенное клиническое наблюдение, даже через 5 лет после коррекции (2019–2024 гг.) у пациента сохраняется хроническая сердечная недостаточность I стадии, но с высоким функциональным классом (ФК III по NYHA), одышка при нагрузке, эпизоды десатурации, синусовая тахикардия. К долгосрочным осложнениям также относятся:

- печеночная дисфункция и фиброз (вплоть до кардиального цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы) вследствие хронического венозного застоя [11].
- нарушения ритма сердца (как отмечено в случае с нерегулярным ритмом и паузами по данным холтеровского мониторинга (ХМ-ЭКГ)) [7].
- тромбозмболические осложнения (риск которых требует пожизненной антикоагулянтной или антиагрегантной терапии, например, аспирином) [12].
- снижение толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни [7].

Таким образом, в условиях увеличения числа растущих и взрослеющих пациентов с корригированным по методу Фонтена единственным желудочком, крайне актуальными становятся вопросы не просто выживаемости, а качества их дальнейшей жизни, прогнозирования, ранней диагностики и управления отдаленными осложнениями. Необходимо углубленное изучение особенностей гемодинамики в отдаленном периоде, разработка алгоритмов динамического наблюдения (включая регулярный мониторинг функции печени, как рекомендовано у пациентов после операции Фонтена), оптимизация медикаментозной терапии (включая обоснование назначения бета-блокаторов) и определение критериев для своевременных повторных вмешательств [7]. Данная научная работа направлена на решение этих актуальных задач, что и определяет ее высокую научную и практическую значимость для улучшения долгосрочных результатов лечения данной категории больных.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент: женского пола, младшего школьного возраста.

Основной диагноз: Врожденный порок сердца: Функционально единственный желудочек. Атрезия трикуспидального клапана. Атрезия легочной артерии. Состояние после этапной хирургической коррекции: модифицированный анастомоз Блелока–Тауссиг (15.01.2015), эмболизация аорто-легочных коллатералей (15.06.2015), тотальное кавапульмональное соединение экстракардиальным кондуитом с фенестрацией (29.05.2019). Хроническая сердечная недостаточность. I стадия, III функциональный класс (NYHA).

Сопутствующий диагноз: Воронкообразная деформация грудной клетки. Плоскостопная деформация стоп.

Жалобы при поступлении: одышка при умеренной физической нагрузке, периферический акроцианоз, эпизоды снижения сатурации крови до 85% на фоне физической активности.

Анамнез заболевания: ВПС был заподозрен в антенатальном периоде. Хирургическая коррекция проводилась поэтапно:

- 15.01.2015 (НЦЗД, г. Москва): Наложение модифицированного системно-легочного шунта Блелока–Тауссиг с использованием протеза Gore-Tex.
- 15.06.2015: Эндоваскулярная эмболизация коллатеральных артерий (правой внутренней грудной и правой бронхиальной) спиралями Flipper.
- 15.08.2015: Выполнение двунаправленного кавапульмонального анастомоза (Гленна). В послеоперационном периоде развились осложнения: тромбоз анастомоза, тромбоэмболия, ателектаз верхней доли правого легкого, двусторонний хилоторакс. В связи с неэффективностью консервативной терапии 26.08.2015 выполнена ревизия и реконструкция анастомоза.
- 29.05.2019 (НИИ кардиологии, г. Томск): Завершающий этап коррекции — тотальное кавапульмональное соединение (Фонтен) с созданием экстракардиального кондуита из протеза Gore-Tex диаметром 20 мм с формированием фенестрации 4 мм. Одновременно выполнена пликация левого купола диафрагмы. С момента последней операции получила терапию: спиронолактон 25 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут. 25.03.2024 консультирована кардиологом, спиронолактон был отменен, рекомендован пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут.

Анамнез жизни: Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. Роды вторые, срочные, путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 3060 г, рост 51 см. В периоде новорожденности диагностирована острая почечная недостаточность. Психомоторное развитие по возрасту. Профилактические прививки проведены по национальному календарю. Аллергологический анамнез отягощен: пищевая аллергия (шоколад). Наследственность не отягощена.

Объективный статус при поступлении: Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение правильное, питание достаточное. Кожные покровы обычной окраски, отмечается акроцианоз. Периферические лимфоузлы не увеличены. На передней поверхности грудной клетки — послеоперационные рубцы. Органы дыхания: Грудная клетка воронкообразной формы. Частота дыхания (ЧД) — 20 в минуту. Перкуторно звук ясный, аускультативно — дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Сатурация кислорода (SpO_2) 95%. Сердечно-сосудистая система: Границы сердца расширены в поперечнике. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 уд./мин. Тоны сердца ритмичные, звучные. Артериальное давление (АД): на правой руке 103/70 мм рт.ст., на левой руке 106/71 мм рт.ст., на правой ноге 118/80 мм рт.ст., на левой ноге 115/85 мм рт.ст. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная. Прочие системы: без существенной патологии. Выявлена плоскостопная установка стоп.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови (27.09.2024): без значимых отклонений. Уровень С-реактивного белка (СРБ) 1,2 мг/л, ферритина — 74,8 мкг/л.

Коагулограмма (26.09.2024): международное нормализованное отношение (МНО) 1,02, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 22,8 с, фибриноген 2,88 г/л. Признаков гиперкоагуляции не выявлено.

Общий анализ мочи, диаскин-тест: без патологии.

Электрокардиограмма (ЭКГ) (26.09.2024): Синусовая тахикардия (100 уд./мин). Синдром ранней реполяризации желудочков. Укорочение интервала P–Q.

Эхокардиограмма (ЭхоКГ) (26.09.2024, 03.10.2024): Полости сердца не расширены. Левый желудочек: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР) 39–45 мм, конечно-систолический размер левого

желудочка (КСР) 27–31 мм, фракция выброса (ФВ) левого желудочка 61%. Атризлия трикуспидального клапана. Визуализируется экстракардиальный конduit, проходим, кровоток ламинарный. Фенестрация 4 мм функционирует. Данных за тромбоз или стеноз кондуита не получено.

Суточное мониторирование ЭКГ (27 сентября 2024): Средняя ЧСС 106 уд./мин (днем 116 уд./мин, ночью 86 уд./мин). Зарегистрированы эпизоды нерегулярного ритма (2 эпизода общей длительностью 25 мин). Отмечается удлинение скорректированного QT-интервала (max 477 мс) с признаками его гиперадаптации к ЧСС.

Рентгенография органов грудной клетки: Легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Сосудистый рисунок усилен. Сердце расширено в поперечнике (кардиоторакальный индекс (КТИ) — 52%).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: Патологии не выявлено. Размеры и структура печени, селезенки, поджелудочной железы и почек в пределах нормы.

Проведенное лечение и рекомендации: В стационаре получала терапию: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз/сут, глицин 1 таблетка 3 раза в сутки. При выписке даны рекомендации:

Пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг в сутки.

Динамическое наблюдение кардиолога, кардиохирурга.

Ограничение интенсивных физических нагрузок. Рекомендована лечебная физкультура.

Ежегодное обследование: ЭхоКГ, Холтер-ЭКГ, биохимический анализ крови (с акцентом на функцию печени), коагулограмма, УЗИ органов брюшной полости.

Профилактика бактериального эндокардита при инвазивных процедурах.

Плановая госпитализация в НИИ кардиологии г. Томска для углубленного обследования и решения вопроса о необходимости назначения бета-адреноблокаторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение пациентки младшего школьного возраста с атризией трикуспидального клапана, скорректированной по методу Фонтена, является репрезентативной моделью современных достижений и нерешенных проблем в кардиохирургии сложных врожденных по-

роков сердца. Данный случай наглядно иллюстрирует успешный многолетний результат этапной хирургической коррекции, но одновременно демонстрирует весь спектр отдаленных осложнений, характерных для состояния после операции Фонтена, что и определяет актуальность его детального анализа [7].

Успех этапной хирургической стратегии и современные технические аспекты

Пациентка является ярким примером эффективности современного подхода к лечению функционально единственного желудочка, который предусматривает четкую этапность: паллиативная операция (системно-легочный шунт Блелока–Тауссиг), затем двунаправленный каваппульмональный анастомоз (Гленна) и, наконец, тотальное каваппульмональное соединение (Фонтен) [9]. Выполнение заключительного этапа в 2019 году с применением экстракардиального кондуита из протеза Gore-Tex соответствует современным «золотым стандартам» [10]. Данная техника, в отличие от классического внутрипредсердного туннеля, существенно снижает риск поздних наджелудочковых аритмий, так как избегает обширного повреждения миокарда предсердий и их дилатации. Кроме того, наличие фенестрации диаметром 4 мм, функционирующей на момент обследования, сыграло ключевую роль в стабилизации гемодинамики в раннем послеоперационном периоде, обеспечивая «предохранительный клапан» для декомпрессии венозной системы и поддержания преднагрузки единственного желудочка, что сопровождается умеренным снижением сатурации артериальной крови.

ПАРАДОКС «УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ» И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ СИМПТОМАТИКИ

Несмотря на анатомически успешное завершение хирургической коррекции, у пациентки сохраняется клиническая симптоматика, характерная для хронической сердечной недостаточности (ХСН) III функционального класса по NYHA: одышка при умеренной нагрузке, периферический акроцианоз, эпизоды десатурации. Это подчеркивает фундаментальный принцип: операция Фонтена не восстанавливает нормальную физиологию кровообращения, а создает паллиативную, хотя и жизнеспасающую, систему — «циркуляцию Фонтена» [7].

Ключевым звеном патофизиологии является отсутствие субпульмонального желудочка. Легочный кровоток становится пассивным

и зависит от градиента между центральным венозным давлением (ЦВД) и давлением в левом предсердии. Эффективность этой системы критически зависит от низкого легочно-сосудистого сопротивления (ЛСС) и адекватной функции «системного» (единственного) желудочка. Сохраняющаяся синусовая тахикардия (средняя ЧСС 106 уд./мин) является компенсаторным механизмом для поддержания сердечного выброса в условиях фиксированного ударного объема, ограниченного пассивным легочным кровотоком.

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РИСКОВ И ДАННЫХ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациентки выявило несколько тревожных маркеров, требующих пожизненного мониторинга:

- **Риск аритмий.** Данные ХМ-ЭКГ выявили эпизоды нерегулярного ритма и удлинение скорректированного QT-интервала (max 477 мс). Это является серьезным прогностическим фактором, повышающим риск внезапной сердечной смерти вследствие желудочковых тахикардий. Удлинение *Q-T* может быть следствием электролитных нарушений, нейрогормональной активации (высокий уровень катехоламинов) или побочным эффектом медикаментов. Данная находка обосновывает планируемую госпитализацию для решения вопроса о назначении бета-адреноблокаторов, которые, снижая ЧСС и симпатическую активность, могут не только улучшить диастолическое наполнение, но и оказать антиаритмический эффект, потенциально уменьшая дисперсию QT [7].
- **Риск тромбоэмболических осложнений.** Пациентка получает пожизненную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой, что является стандартом профилактики тромбозов в кондуите и легочных артериях при наличии фенестрации. Нормальные показатели коагулограммы не исключают риска тромбоза, так как в условиях венозного стаза и низкой скорости кровотока активируются иные механизмы тромбообразования [12].
- **Риск печеночной дисфункции.** Несмотря на отсутствие ультразвуковых признаков патологии печени на момент осмотра, хронический венозный застой, неизбежный при «циркуляции Фонтена» (печеночный венозный отток осуществ-

ляется напрямую в легочные артерии под повышенным давлением), является почвой для развития фиброза и в конечном итоге — кардиального цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Рекомендация ежегодного биохимического контроля функции печени абсолютно оправдана и должна включать не только стандартные печеночные пробы (аспартатаминотрансфераза — АСТ, аланинаминотрансфераза — АЛТ), но и более специфичные маркеры фиброза (например, FIT-тест, эластографию) [11].

- **Влияние сопутствующей патологии.** Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) может оказывать дополнительное негативное влияние на гемодинамику. Сдавление грудной клетки потенциально может ограничивать объем легких, повышать внутрилегочное давление и, как следствие, увеличивать легочно-сосудистое сопротивление, что напрямую ухудшает эффективность «циркуляции Фонтена». Этот аспект требует внимания при динамическом наблюдении.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ВЕДЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

План ведения пациентки является комплексным и соответствует современным международным рекомендациям. Ключевыми моментами являются:

1. Рассмотрение назначения бета-блокаторов (например, карведилола, обладающего дополнительными вазодилатирующими свойствами) для контроля тахикардии, уменьшения миокардиального стресса и профилактики аритмий.
2. Углубленное обследование печени в плановом порядке, включая эластографию для неинвазивной оценки фиброза.
3. Мониторинг нутритивного статуса и физической реабилитации. Ограничение интенсивных нагрузок необходимо, но дозированная ЛФК под контролем сатурации важна для поддержания мышечного тонуса и периферического сосудистого сопротивления.
4. Психосоциальная поддержка (учитывая пожизненный характер заболевания и ограничения, что критически важно для качества жизни растущего ребенка).

Таким образом, представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что успешная хирургическая коррекция по Фонтену при АТК трансформировала изначально

летальный порок в состояние хронического заболевания, с которым пациенты могут прожить многие десятилетия. Несмотря на развитие серьезных послеоперационных осложнений на этапе выполнения анастомоза Гленна (тромбоз, хилоторакс), завершающий этап операции Фонтена позволил достичь стабильного состояния. На момент осмотра у пациентки сохраняется хроническая сердечная недостаточность III ФК по NYHA, что соответствует ожидаемому функциональному статусу после данной операции. Однако сформированная «циркуляция Фонтена» порождает уникальный набор патофизиологических проблем, ведущих к мультисистемным осложнениям.

Ключевыми моментами ведения являются профилактика тромбоэмболических осложнений (пожизненная антиагрегантная терапия), мониторинг функции печени (в связи с риском развития цирроза на фоне хронического венозного застоя) и контроль электрической нестабильности миокарда, о чем свидетельствуют выявленные нарушения реполяризации и проводимости [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная парадигма ведения таких пациентов (с циркуляцией Фонтена) смещается от задач простой выживаемости к комплексному междисциплинарному долгосрочному наблюдению, направленному на раннюю диагностику и управление осложнениями, оптимизацию медикаментозной терапии и, в конечном счете, на максимальное улучшение качества и продолжительности жизни. Данное наблюдение подчеркивает необходимость дальнейших исследований в области фармакотерапии, критериев своевременных интервенций и разработки индивидуализированных протоколов наблюдения для этой растущей когорты пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Балакирева Е.А., Матвиенко Е.В., Жердева А.А. — концепция статьи; Матвиенко Е.В., Балакирева Е.А., Восковская Л.Н. — разработка дизайна исследования; Дикарева И.Н., Жердева А.А., Матвиенко Е.В. — написание текста; Дикарева И.Н., Жердева А.А., Восковская Л.Н. — сбор и обработка материала; Жердева А.А. — анализ материала; Матвиенко Е.В. — редактирование. Матвиенко Е.В., Балакирева Е.А. —

утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Balakireva E.A., Matvienko E.V., Zherdeva A.A. — concept of the article; Matvienko E.V., Balakireva E.A., Voskovskaya L.N. — development of the research design; Dikareva I.N., Zherdeva A.A., Matvienko E.V. — text development; Dikareva I.N., Zherdeva A.A., Voskovskaya L.N. — collection and processing of the material; Zherdeva A.A. — analysis of the material; Matvienko E.V. — editing; Matvienko E.V., Balakireva E.A. — approval of the final version of the article. All authors read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 2024;1–154. <https://doi.org/10.21045/978-5-94116-159-1-2024>.
2. Ахмедова Д., Сотволдиева М. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы развития, принципы профилактики и скрининга. *Международный журнал научной педиатрии*. 2024;3(1):463–474. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2024-3-1-463-474>.
3. Shermatova Z.A. and others. Dynamics of congenital heart defects in children. The 5th International scientific and practical conference “Science and innovation of modern world” (January 25–27, 2023) Cognum Publishing House, London, United Kingdom. 2023;50–51.
4. Левашова О.А., Левашов С.Ю. Врожденные пороки сердца у детей г. Челябинска: региональные аспек-

- ты 20-летнего мониторинга. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):79–85.
5. Рзаева К.А., Горбатов А.В., Журавлева И.Ю., Соинов И.А., Войтов А.В., Архипов А.Н. и др. Транскатетерная хирургия резидуального стеноза пути оттока в легочную артерию. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4125. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4125>.
 6. Русских С.Б., Ильина Н.А., Усков О.И. Редкий случай врожденного порока сердца: атрезия общей легочной вены. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024;23(1):81–86. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-1-81-86>.
 7. Характерова Е.В., Иванилова А.А., Фетисова С.Г., Кульпина А.Я., Кофейникова О.А., Вершинина Т.Л. и др. Пациенты с гемодинамикой Фонтана: отдаленные осложнения и стратегия наблюдения (обзор литературы). *Российский журнал персонализированной медицины*. 2024;4(2):114–128. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-2-114-128>.
 8. Авраменко А.А., Свечков Н.А., Хохлунов С.М. Реконструкция легочного сосудистого русла на этапах гемодинамической коррекции у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2023;182(2):20–28. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2023-182-2-20-28>.
 9. Давлатов Д.А., Абдувохидов Б.У., Юлдошев Х.Ф., Тошпулотов У.Т., Джобиров Ш.И. Применение модифицированного анастомоза по Блелок-Тауссигу при хирургическом лечении сложных врожденных пороков сердца. *Здравоохранение Таджикистана*. 2023;(1):19–23. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-356-1-19-23>.
 10. Соинов И.А., Рзаева К.А., Горбатов А.В., Войтов А.В., Архипов А.Н., Ничай Н.Р. и др. Физико-механические свойства кондуитов при формировании пути оттока в легочную артерию. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(1):67–76. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-1-67-76>.
 11. Лоскутова Н.В. Роль интра- и экстракардиальных факторов в развитии венозного застоя в печени при хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011;(40):51–55.
 12. Сахарюк А.П., Шимко В.В., Тарасюк Е.С., Вереветинов А.Н., Раповка В.Г., Вавринчук С.А. и др. Тромбоэмболия легочных артерий в клинической практике. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015;(55):48–53.
- биди of the entire population of Russia in 2023: statistical materials. Medical technologies. Evaluation and selection. 2024;1–154. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/978-5-94116-159-1-2024>.
2. Akhmedova D., Sotvoldieva M. Congenital heart defects in children: prevalence, developmental factors, principles of prevention and screening. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2024;3(1):463–474. (In Russ.). <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2024-3-1-463-474>.
 3. Shermatova Z.A. and others. Dynamics of congenital heart defects in children. The 5th International scientific and practical conference “Science and innovation of modern world” (January 25-27, 2023) Cognum Publishing House, London, United Kingdom. 2023:50–51.
 4. Levashova O.A., Levashov S.Yu. Congenital heart defects in children in Chelyabinsk: regional aspects of 20-year monitoring. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):79–85. (In Russ.).
 5. Rzaeva K.A., Gorbatykh A.V., Zhuravleva I.Yu., Soynov I.A., Voitov A.V., Arkhipov A.N. et al. Transcatheter surgery for residual stenosis of the outflow tract to the pulmonary artery. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4125. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4125>.
 6. Russkikh S.B., Il’ina N.A., Uskov O.I. A rare case of congenital heart defect: atresia of the common pulmonary vein. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2024;23(1):81–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-1-81-86>.
 7. Kharakterova E.V., Ivanilova A.A., Fetisova S.G., Kul’pina A.Ya., Kofeynikova O.A., Vershinina T.L. et al. Patients with Fontan hemodynamics: long-term complications and monitoring strategy (literature review). *Russian Journal of Personalized Medicine*. 2024;4(2):114–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-2-114-128>.
 8. Avramenko A.A., Svechikov N.A., Khokhlunov S.M. Reconstruction of the pulmonary vascular bed in the stages of hemodynamic correction in patients with functionally single ventricle. *Grekov Bulletin of Surgery*. 2023;182(2):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2023-182-2-20-28>.
 9. Davlatov D.A., Abduvokhidov B.U., Yuldoshev Kh.F., Toshpulotov U.T., Dzhoirov Sh.I. Application of a modified Blalock-Taussig anastomosis in the surgical treatment of complex congenital heart defects. *Health Care of Tajikistan*. 2023;(1):19–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-356-1-19-23>.
 10. Soynov I.A., Rzaeva K.A., Gorbatykh A.V., Voitov A.V., Arkhipov A.N., Nichay N.R. et al. Physico-mechanical properties of conduits in the formation of the outflow tract to the pulmonary artery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(1):67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-1-67-76>.

REFERENCES

1. Deev I.A., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Os’kov Yu.I. et al. Mor-

11. Loskutova N.V. The role of intra- and extracardiac factors in the development of venous congestion in the liver in chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2011;(40):51–55. (In Russ.).
12. Sakharyuk A.P., Shimko V.V., Tarasyuk E.S., Verevetinov A.N., Rapovka V.G., Vavrinchuk S.A. et al. Pulmonary thromboembolism in clinical practice. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2015;(55):48–53. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

Елена Витальевна Матвиенко — к.м.н., доцент кафедры педиатрии. E-mail: tabletka-2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0609-6889>; SPIN: 7204-5865

Ирина Николаевна Дикарева — врач-кардиолог. E-mail: ira.dikareva@bk.ru

Елена Александровна Балакирева — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии. E-mail: balakireva26@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>; SPIN: 8526-5639

✉ **Арина Александровна Жердева** — студентка 5-го курса факультета Лечебное дело. E-mail: arinazherdeva2001@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-4381-3322>, SPIN: 6660-6920

Людмила Николаевна Восковская — врач-кардиолог

AUTHORS' INFO

Elena V. Matvienko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics.

E-mail: tabletka-2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0609-6889>; SPIN: 7204-5865

Irina N. Dikareva — cardiologist.

E-mail: ira.dikareva@bk.ru

Elena A. Balakireva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics. E-mail: balakireva26@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>; SPIN: 8526-5639

✉ **Arina A. Zherdeva** — 5th year student of the Faculty of Medicine.

E-mail: arinazherdeva2001@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-4381-3322>, SPIN: 6660-6920

Lyudmila N. Voskovskaya — cardiologist

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

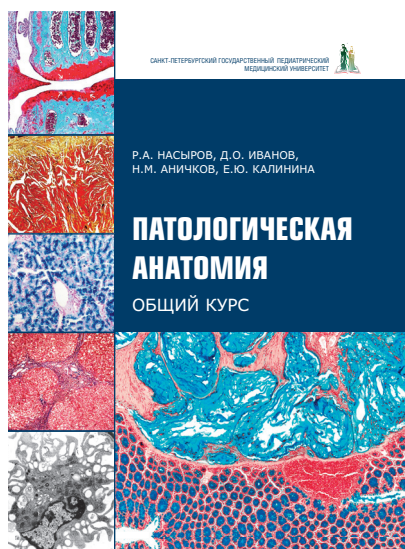
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

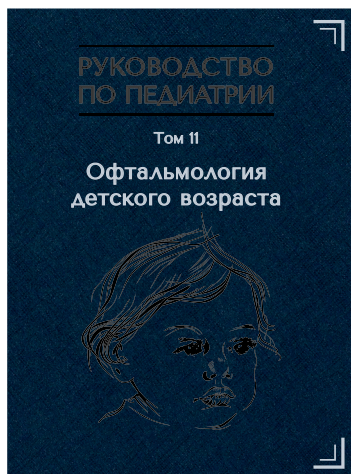
Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

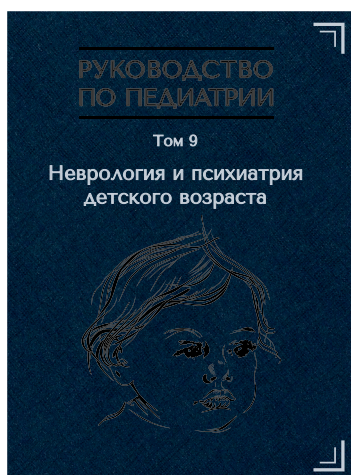
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройств. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>
