

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2025, ТОМ 7, № 4

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

Мария-Элизабетта 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)

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)

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

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: Варламова И.Н.

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. 24,5.
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 129. Дата выхода 29.12.2025.

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

- Сергей Владимирович Дударенко** — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Юрий Владимирович Егай** — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Елена Игоревна Ермоленко** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский университет, Институт экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Дмитрий Владимирович Захаров** — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Лариса Арсентьевна Звенигородская** — д.м.н., профессор, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова (г. Москва, Российская Федерация)
- 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)
- 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)
- 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)
- Кямаля Низамитдиновна Наджафова** — к.м.н., Институт медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Ярон Нив** — д.м.н., профессор, Университет внутренней медицины Ариэля (г. Ариэль, Израиль)
- Игорь Геннадиевич Никитин** — д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Российская Федерация)
- Валерия Павловна Новикова** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Андрей Григорьевич Обрезан** — д.м.н., профессор, Международная клиника СОГАЗ, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- 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 Осипова** — 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)
- Ранса Ивановна Стрюк** — д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (г. Москва, Российская Федерация)
- Галина Анатольевна Суслова** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- 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)
- Виктор Николаевич Федорец** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Игорь Евгеньевич Хорошилов** — д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Лидия Павловна Хорошинина** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Михаил Александрович Шевяков** — д.м.н., доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Константин Александрович Шемеровский** — д.м.н., Санкт-Петербургский медико-социальный институт (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Юрий Викторович Шубик** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Александр Семенович Эйберман** — д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет (г. Саратов, Российская Федерация)

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2025, Volume 7, N 4

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Peer-reviewed scientific
and practical journal
University Therapeutic Journal**

**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
Parashutnaya 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: Varlamova I.N.

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 24,5.
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 129. Release date 29.12.2025.

**Full or partial reproduction of materials
contained in this publication is permitted
only with the written permission of
the editors. A reference to the journal
“University Therapeutic Journal”
is required.**

- Sergey V. Dudarenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the RF, All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov of the Ministry of Emergency Situations of Russia (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yuriy V. Egai** — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Elena I. Ermolenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Dmitriy V. Zakharov** — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Larisa A. Zvenigorodskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov (Moscow, Russian Federation)
- 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)
- 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)
- 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)
- Kyamala N. Nadzhafova** — Cand. Sci. (Med.), Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yaron Niv** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Internal Medicine Ariel University (Ariel, Israel)
- Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation)
- Valeria P. Novikova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Andrey G. Obrezan** — Dr. Sci. (Med.), Professor, International Clinic SOGAZ, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- 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)
- Galina A. Suslova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Larisa V. Tarasova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova (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, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Victor N. Fedorets** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Igor E. Khoroshilov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Lidiya P. Khoroshinina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Mikhail A. Shevyakov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Konstantin A. Shemerovskiy** — Dr. Sci. (Med.), Saint Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yuriy V. Shubik** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexandr S. Eyberman** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

CONTENTS

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин,
С.В. Макаренко, А.С. Голота, Т.А. Камилова*
Отдаленные осложнения COVID-19
с поражением легких 7

ОБЗОРЫ

- А.И. Хавкин, Е.В. Шрайнер,
К.М. Николайчук, К.М. Ставриани,
П.Я. Платонова, М.Ф. Новикова, А.С. Тумас,
Е.Е. Вергунова, Д.А. Лукичев, Д.А. Сергеев*
Микробиота носовой полости. Часть 1 33

- В.А. Резник, Ю.П. Успенский,
П.Ю. Бухмирова, А.А. Гнатов*
Неалкогольная жировая болезнь печени
во время беременности, возможные осложнения,
неонатальные исходы и дальнейший прогноз
для детей: обзор литературы 56

- А.В. Сантимов, С.В. Гречаный, Г.А. Новик*
История изучения ювенильной фибромиалгии:
к 40-летию первого описания.
Часть III. Лечение и прогноз 73

- Ю.А. Фоминых, П.В. Пугачев,
Е.О. Матвеева, А.В. Шотик*
Особенности хронического запора
у пациентов старших возрастных групп 92

- Ю.В. Егай, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых,
С.Р. Нурутдинова, В.Д. Савина, Т.В. Вавилова*
Микробиота от рождения и до старости 104

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Я.З. Вахидулла, Ч.С. Павлов*
Влияние изменения образа жизни на стеатоз
и фиброз печени у пациентов с неалкогольной
жировой болезнью печени 120

- А.К. Иорданишвили*
Микробиота при синдроме «сухого рта»
у людей старших возрастных групп 125

- М.А. Нёма, Р.Г. Муркина,
Л.Н. Сорокина, В.Н. Минеев*
Анализ механизмов взаимодействия
растворимого рецептора Tas2R1 и
транскрипционных факторов лимфоцитов
при различных вариантах бронхиальной астмы ... 130

EDITORIAL

- S.G. Shcherbak, D.A. Vologzhanin,
S.V. Makarenko, A.S. Golota, T.A. Kamilova*
Long-term complications of COVID-19
with lung injury 7

REVIEWS

- A.I. Khavkin, E.V. Shrayner,
K.M. Nikolaychuk, K.M. Stavriyani,
P.Ya. Platonova, M.F. Novikova, A.S. Tumas,
E.E. Vergunova, D.A. Lukichev, D.A. Sergeev*
Microbiota of the nasal cavity. Part 1 33

- V.A. Reznik, Yu.P. Uspenskiy,
P.Yu. Bukhmirova, A.A. Gnutov*
Non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy,
possible complications, neonatal outcomes
and future prognosis for children: literature
review 56

- A.V. Santimov, S.V. Grechanyi, G.A. Novik*
The history of the study of juvenile fibromyalgia:
to the 40th anniversary of the first description.
Part III. Treatment and prognosis 73

- Yu.A. Fominykh, P.V. Pugachev,
E.O. Matveeva, A.V. Shotik*
Characteristics of chronic constipation
in older patients 92

- Yu.V. Egay, Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominikh,
S.R. Nurutdinova, V.D. Savina, T.V. Vavilova*
Microbiota from birth to old age 104

ORIGINAL PAPERS

- Ya.Z. Wahidullah, Ch.S. Pavlov*
The effect of lifestyle modification on liver
steatosis and fibrosis in patients with non-
alcoholic fatty liver disease 120

- A.K. Iordanishvili*
Microbiota in “dry mouth” syndrome among
elderly individuals 125

- M.A. Nyoma, R.G. Murkina,
L.N. Sorokina, V.N. Mineev*
Analysis of the mechanisms of interaction between
the soluble receptor Tas2r1 and lymphocyte
transcription factors in various types
of bronchial asthma 130

<i>О.А. Осипова, С.Ю. Попов, Е.В. Гостева, П.Г. Осипов, Н.И. Ключников, У.С. Москвитина, Ю.А. Мезенцев, Н.А. Брежнева, М.В. Царева</i>	
Системное воспаление как фактор, посредующий связь абдоминального ожирения и хронического болевого синдрома у пациентов пожилого возраста	138

<i>К.Е. Борта, К.В. Медведев, Н.Ю. Коханенко, Р.Г. Аванесян, М.А. Протченко</i>	
Характерные черты течения пневмоторакса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	148

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Н.Н. Золотухин, И.Г. Федорова</i>	
Острое состояние в кардиологии. Работа мультидисциплинарной команды	157

<i>С.К. Смирнова, С.В. Гречаный</i>	
Коморбидность синдрома Элерса–Данлоса и обсессивно-компульсивного расстройства: клинический случай.....	164

<i>Р.М. Ниязов, А.А. Мехралызаде, Л.М. Мисирова, Н.Н. Золотухин, В.Л. Беликов, П.А. Горохов</i>	
«Загадочная» левосторонняя портальная гипертензия с аневризмой селезеночной артерии.....	173

<i>С.В. Иванов, Е.П. Лыкова, С.Ю. Пузанов, А.Н. Чупрова, А.А. Козобин, А.В. Кокорев, К.Р. Нигматуллина, А.С. Шушкова</i>	
Токсическая дилатация и перфорация толстой кишки в раннем периоде язвенного колита: клинический случай.....	180

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....	189
--------------------------	-----

<i>O.A. Osipova, S.Yu. Popov, E.V. Gosteva, P.G. Osipov, N.I. Klyushnikov, U.S. Moskvitina, Yu.A. Mezentsev, N.A. Brezhneva, M.V. Tsareva</i>	
Systemic inflammation as a factor mediating the relationship between abdominal obesity and chronic pain syndrome in elderly patients	138

<i>K.E. Borta, K.V. Medvedev, N.Yu. Kohanenko, R.H. Avanesyan, M.A. Protchenkov</i>	
Characteristic features of the course of pneumothorax in patients with a new coronavirus infection.....	148

CLINICAL CASE

<i>N.N. Zolotukhin, I.G. Fedorova</i>	
Acute condition in cardiology. Work of a multidisciplinary team	157

<i>S.K. Smirnova, S.V. Grechanyi</i>	
Comorbidity of Ehlers–Danlos syndrome and obsessive-compulsive disorder: clinical case.....	164

<i>R.M. Niyazov, A.A. Mehralyzade, L.M. Misirova, N.N. Zolotukhin, V.L. Belikov, P.A. Gorokhov</i>	
“Mysterious” left-sided portal hypertension with splenic artery aneurysm.....	173

<i>S.V. Ivanov, E.P. Lykova, S.Yu. Puzanov, A.N. Chuprova, A.A. Kozobin, A.V. Kokorev, K.R. Nigmatullina, A.S. Shushkova</i>	
Toxic dilation and perforation of the colon in the early period of ulcerative colitis: a clinical case.....	180

INFORMATION

Rules for authors	189
-------------------------	-----

УДК 578.834.1+616-002:092
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.14.001>

ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

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

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

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

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинично-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». E-mail: golotaa@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>; SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Макаренко С.В., Голота А.С., Камилова Т.А. Отдаленные осложнения COVID-19 с поражением легких. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):7–32.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.14.001>.

Поступила: 09.06.2025

Одобрена: 27.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Фиброз легких является одним из наиболее опасных долгосрочных осложнений COVID-19, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. У части пациентов, перенесших тяжелый COVID-19, сохранялись снижение диффузионной емкости легких, нарушения вентиляции, фиброзоподобные изменения легочной ткани, хроническая одышка и хроническая усталость. Механизмы развития легочного фиброза включают в себя активацию нескольких сигнальных путей (TGF- β , Wnt/ β -catenin, YAP/TAZ) и процесс эпителиально-мезенхимального перехода. Трансформирующий фактор роста (TGF- β) играет центральную роль в развитии фиброза. Усиление TGF- β -сигналинга связано с апоптозом клеток альвеолярного эпителия, активацией фибробластов и образованием миофибробластов, индукцией эпителиально-мезенхимального перехода, развитием фиброзных изменений легких и является мощным стимулятором фиброза. Частота возникновения фиброза легких после COVID-19 положительно коррелирует с тяжестью заболевания в острой фазе. Ранняя диагностика, комплексное лечение и реабилитация играют важную роль в улучшении прогноза для пациентов с этими осложнениями. Имеются данные о том, что противовоспалительная и антифибротическая терапия, направленная на подавление TGF- β , может быть эффективной для профилактики и снижения выраженности фиброза. В нашем обзоре приведены методы профилактики, диагностики и лечения пост-COVID-легочного фиброза. Однако в связи с распространенностью и высокой летальностью COVID-19-индуцированного легочного фиброза и низкой эффективностью антифибротических препаратов актуальна разработка таргетных методов лечения, основанных на биомаркерах и молекулярных механизмах заболевания. Для лучшего понимания патогенеза, выявления и использования специфических биомаркеров для диагностики, прогноза, новых методов лечения и профилактики пост-COVID-легочного фиброза необходимы дальнейшие исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочные осложнения после COVID-19, пост-COVID-синдром, длинный COVID, пост-COVID-легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, факторы риска пост-COVID-легочного фиброза, радиологические признаки пост-COVID-легочного фиброза, реабилитация пациентов с пост-COVID-легочным фиброзом

LONG-TERM COMPLICATIONS OF COVID-19 WITH LUNG INJURY

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

¹ City Hospital No. 40, 9 Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, 191024, Russian Federation

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

Contact information: Aleksandr S. Golota — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation of City Hospital No. 40. E-mail: golotaa@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>; SPIN: 7234-7870

For citation: Shcherbak S.G., Vologzhanin D.A., Makarenko S.V., Golota A.S., Kamilova T.A. Long-term complications of COVID-19 with lung injury. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):7–32. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.14.001>.

Received: 09.06.2025

Revised: 27.06.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Pulmonary fibrosis is one of the most dangerous long-term complications of COVID-19, especially in patients with severe disease. Some patients who survived severe COVID-19 experienced decreased lung diffusion capacity, ventilation disorders, fibrosis-like changes in lung tissue, chronic dyspnea, and chronic fatigue. The mechanisms of pulmonary fibrosis development include activation of several signaling pathways (TGF- β , Wnt/ β -catenin, YAP/TAZ) and the process of epithelial-mesenchymal transition. Transforming growth factor TGF- β plays a central role in the development of fibrosis. Increased TGF- β signaling is associated with alveolar epithelial cell apoptosis, fibroblast activation and myofibroblast formation, induction of epithelial-mesenchymal transition, development of fibrotic changes in the lungs, and is a powerful stimulator of fibrosis. The incidence of pulmonary fibrosis after COVID-19 positively correlates with the severity the acute phase of the disease. Early diagnosis, comprehensive treatment, and rehabilitation play an important role in improving the prognosis for patients with these complications. There is evidence that anti-inflammatory and antifibrotic therapy aimed at suppressing TGF- β may be effective in preventing and reducing the severity of fibrosis. Our review provides methods for the prevention, diagnosis, and treatment of post-COVID pulmonary fibrosis. However, due to the prevalence and high mortality of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and the low efficacy of antifibrotic drugs, the development of targeted therapies based on biomarkers and molecular mechanisms of the disease is relevant. Further research is needed to better understand the pathogenesis, identify and use specific biomarkers for diagnosis, prognosis, new treatments, and prevention of post-COVID pulmonary fibrosis.

KEYWORDS: pulmonary complications after COVID-19, post-COVID syndrome, long COVID, post-COVID lung fibrosis, interstitial lung disease, post-COVID lung fibrosis risk factors, radiological features of post-COVID pulmonary fibrosis, post-COVID-19 lung fibrosis rehabilitation

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 привела к развитию у значительного числа людей легочного фиброза (ЛФ) — необратимого повреждения легких. Не все пациенты, выжившие после COVID-19, полностью выздоравливают: многие испытывают разнообразные стойкие симптомы, которые со временем усиливаются или ослабевают. После перенесенной острой инфекции коронавируса SARS-CoV-2 у значительного числа пациентов наблюдаются длительные последствия, известные как

пост-COVID-синдром или «длинный COVID» (long COVID). «Длинный COVID» — это гетерогенное мультисистемное расстройство, которое может поражать большинство органов и тканей, что приводит к спектру изнурительных симптомов. Этот многофакторный клинический синдром характеризуется множеством симптомов, включая утомляемость, затуманенность сознания, ортостатическую гипотензию с тахикардией и постнагрузочное недомогание. Одними из наиболее распространенных и тяжелых являются отдаленные респираторные осложнения, связанные с по-

вреждением легочной ткани: интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), пневмофиброз, бронхоэктазы, легочная гипертензия, облитерирующий бронхит. Легочную форму пост-COVID-синдрома характеризуют одышка, кашель, непереносимость физической нагрузки, интерстициальная пневмония или фиброз легких, особенно после тяжелых случаев COVID-19 со значительным повреждением легких. Это неудивительно, поскольку интенсивная терапия и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) тесно связаны с длительными последствиями, при этом у половины пациентов наблюдается снижение легочных функций через год после выписки из больницы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Частота ЛФ после COVID-19-ассоциированной пневмонии широко варьирует в разных исследованиях, на нее влияют такие факторы, как тяжесть первичной инфекции и изучаемая популяция [1]. Уже в ранних сообщениях во время пандемии показана высокая распространенность «длинного COVID» как среди госпитализированных, так и изолированных дома пациентов с легкой формой COVID-19, даже молодых людей и подростков [2]. Более 30% лиц, сообщивших о симптомах через 60 дней и более после заражения, не имели симптомов во время острой фазы инфекции SARS-CoV-2 [3]. Среди пациентов, получавших лечение с ИВЛ во время госпитализации из-за COVID-19, ЛФ был обнаружен у 67%; через 4 месяца у 75% пациентов с эндотрахеальной интубацией и у 58% без интубации все еще были фиброзные поражения, а у 19% такие поражения обнаружены преимущественно в плевре [4]; через 6 месяцев у 35% пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией был выявлен ЛФ в виде тракционных бронхоэктазов и/или «сотового легкого» [5].

Одним из наиболее значимых долгосрочных респираторных последствий COVID-19 является пневмофиброз (легочный фиброз) [6]. Пост-COVID-ЛФ может быть результатом пролиферативной фазы острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с гиперплазией клеток альвеолярного эпителия и пневмонии во время острой фазы COVID-19, особенно у пациентов с имевшимися до заражения коронавирусом интерстициальными заболеваниями легких [7]. В исследовании Q. Wang и соавт. [8] частота развития легоч-

ного фиброза (ЛФ) составила 2,1% у пациентов с легким течением COVID-19 и 8,2% — у пациентов с тяжелым течением, что свидетельствует о прямой зависимости частоты ЛФ от тяжести острой фазы инфекции. И поэтому крайне важно снизить тяжесть острой фазы заболевания. В тяжелых случаях ЛФ может прогрессировать до жизнеугрожающей дыхательной недостаточности и ассоциирован с повышенным риском ранней смерти [9].

ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Патогенез пост-COVID-ЛФ сложен и включает в себя различные молекулярные механизмы. Пост-COVID-ЛФ может быть вызван неспособностью восстановить легочные ткани, поврежденные инфекцией, и последующими иммунопатологическими эффектами. Факторы риска формирования пост-COVID-ЛФ делятся на присущие самому пациенту и характеризующие течение острой фазы COVID-19, отдельно рассматривают лабораторные показатели и данные компьютерной томографии (КТ) [10]:

- характеристики пациента: пожилой возраст, активное табакокурение, хронический алкоголизм, коморбидные заболевания (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, хронические болезни легких, хронические болезни печени), отсутствие вакцинации против COVID-19 или уже перенесенной ранее инфекции SARS-CoV-2;
- характеристики течения COVID-19: необходимость кислородной поддержки, инвазивной или неинвазивной ИВЛ, лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ), длительная антивирусная и глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, нестабильные клинические показатели в период госпитализации (тахикардия, гипертермия, тахипноэ), развитие ОРДС, сохраняющаяся к моменту выписки одышка;
- лабораторные показатели: лейкоцитоз, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов, повышение скорости оседания эритроцитов, гипоальбуминемия, высокие уровни С-реактивного белка, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания прокальцитонина, D-димера, мозгового натрийуретического гормона NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide),

интерлейкина-6 (IL-6), ферритина. Вирусное повреждение приводит к выбросу профибротических медиаторов, таких как TGF- β (transforming growth factor β), ингибитор урокиназы PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1);

- данные КТ-исследований: значительный объем поражения легочной ткани в остром периоде инфекции, протяженные участки консолидации, ретикулярные изменения, паренхиматозные тяжи, утолщение междольковых перегородок, диспнея, плевральный выпот.

Анализируя изменения в легких, выявляемые с помощью биопсии у пациентов, перенесших COVID-19, у которых сохраняется респираторная симптоматика, С. Ravaglia и соавт. [11] выделяют 3 кластера клинических, рентгенологических и патоморфологических признаков: 1) «предшествующий фиброз» характеризуется прогрессированием после инфекции уже имевшихся фиброзных изменений типа интерстициальной пневмонии; 2) «острое/подострое повреждение» подразумевает паттерны от организующейся пневмонии или неспецифической интерстициальной пневмонии до диффузного альвеолярного повреждения со снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) и выраженными отклонениями на КТ-изображениях легких; 3) «сосудистый» кластер, для которого типичны умеренные изменения данных КТ и функционального исследования, гистологически отмечаются расширение просвета альвеолярных капилляров и венул, гиперплазия капилляров, а респираторные симптомы сочетаются с системными. Патология при пост-COVID-ЛФ отличается от идиопатического ЛФ (ИЛФ): при ИЛФ преобладают интерстициальные изменения с характерным «обызвествлением» альвеол, а после COVID-19 чаще встречается сосудистый фиброз с выраженным повреждением эндотелия и микроангиопатией [12]. Таким образом, пост-COVID-ЛФ формируется в силу различных патогенетических механизмов, триггером которых является вирусное повреждение клеток респираторного эпителия и эндотелия.

Факторами риска респираторных проблем при «длинном COVID» и развития пост-COVID-ЛФ являются пожилой возраст [6, 10, 13–15], сопутствующие заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, астма, интерстициальное заболевание легких)

[10, 11, 14], тяжелое течение острой фазы COVID-19 с обширным поражением легких и лечение с помощью ИВЛ (инвазивной или неинвазивной) или высокопоточной носовой канюли во время госпитализации по поводу COVID-19, потребность в кислородной поддержке после выписки из стационара [1, 4, 13, 14, 16] и наличие генетических полиморфизмов, ассоциирующихся с риском развития ИЛФ и тяжелым течением COVID-19 [6]. ЛФ может развиваться из-за неадекватного разрешения поражения легких или сверхактивного процесса заживления. Этот путь может быть активирован продукцией цитокинов клетками легочного эпителия и макрофагами [1]. Цитокиновый шторм во время острой фазы тяжелого COVID-19 с активацией сигнальных путей и возникающее в результате гиперактивное воспаление приводят к пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что является причиной чрезмерного рубцевания [17]. Обычно этот профибротический процесс выключается, когда ткань заживает. Однако у пациента с тяжелой формой COVID-19 усиление активности фибробластов формирует хроническую воспалительную среду с массивной секрецией провоспалительных и профибротических цитокинов, стимулируя сигнальные пути, связанные с фиброзом, в основном TGF-, WNT- и YAP/TAZ19-зависимые сигнальные пути [18]. Хроническое воспаление в легких после выздоровления от COVID-19 также приводит к повреждению альвеолярного эпителия и активации фибробластов [10].

Высокие уровни интерферона и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , TNF α (цитокиновый шторм) способствуют индукции и поддержанию фиброгенеза, активируя воспалительные и фиброгенные сигнальные пути. Чрезмерная активность интерферона приводит к потере жизненно важных органелл — пероксисом альвеолярных макрофагов и нарушению процесса регенерации альвеол и восстановления легких после вирусной инфекции. Таким образом, дисфункция пероксисом макрофагов способствует хронической патологии легких и фиброзу после инфекции SARS-CoV-2 [19]. Воспалительные процессы и повреждение альвеол, которые лежат в основе патогенеза пост-COVID-ЛФ, активируют несколько ключевых сигнальных путей [7, 20].

1. Сигнальный путь TGF- β . Усиление TGF- β -сигналинга является мощным стимулятором фиброза. При COVID-19 уровень фактора TGF- β и регулируемых

им генов значительно возрастает, что связано с апоптозом клеток альвеолярного эпителия и высвобождением этого цитокина макрофагами, активацией фибробластов и образованием миофибробластов, индукцией эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В поврежденных вирусом альвеолярных эпителиоцитах активируется TGF- β -зависимый сигнальный путь, который в свою очередь активирует в фибробластах коллагеновые гены *COL1A1*, *COL1A3*, *TIMP1*, ответственные за фиброгенез, что увеличивает продукцию и отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Это увеличивает жесткость матрикса и повреждение капилляров, вызывающее утечку плазменного белка, что подразумевает неизбежный риск ОРДС и создает характерную картину хронического сосудистого поражения, указывающую на легочный фиброз. Значительно увеличенное при ЛФ отложение ВКМ раздражает паренхиму легких, еще больше способствуя расширению интерстициального матрикса, что ослабляет капилляры, приводит к быстрому и массивному отеку, дыхательной недостаточности и увеличивает риск смерти пациента.

2. Сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Усиление экспрессии белка Wnt и активация Wnt-зависимого сигнального пути в присутствии TGF- β участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки фибробластов и фиброгенезе, усиливает продукцию ВКМ, матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP8 [1], MMP7 и MMP14 [7]) и провоспалительных факторов, что способствует деградации базальной мембраны и фиброзу remodelированию легких.
3. YAP/TAZ-зависимый сигнальный путь. Сигнальный путь YAP/TAZ, активируемый фактором TGF- β , способствует репликации коронавируса SARS-CoV-2, подавляет противовирусные защитные механизмы и участвует в активации фибробластов. Повышение уровня транскрипционного фактора YAP (Yes-associated protein) наблюдалось в образцах легочной ткани пациентов, перенесших COVID-19. Активация YAP-сигналинга приводит к усилению экспрессии генов-мишеней, связанных с отложением

ВКМ, и прогрессированию фиброза. Для ингибирования YAP использовался противораковый химиотерапевтический и адьювантный препарат вертепорфин, снижающий репликацию вируса [21].

Между этими сигнальными путями существуют сложные сети взаимодействия [18], в частности между сигнальными путями Wnt/ β -catenin и TGF- β существует положительная обратная взаимосвязь, которая вызывает ОРДС и усиливает фиброгенные процессы у пациентов с COVID-19. Это делает комбинированную терапию, воздействующую на оба пути, потенциально более эффективной.

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет важную роль в remodelировании легочной ткани. В условиях воспаления и оксидативного стресса эпителиальные клетки теряют свою специфичность и приобретают мезенхимальные признаки (повышение уровней виментина и других маркеров мезенхимальных клеток). Этот процесс нарушает альвеолярную структуру и усиливает фиброгенез [20].

Альвеолярное повреждение коронавирусом приводит к снижению экспрессии клеточных рецепторов ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) на альвеолярных эпителиальных клетках типа II и повреждению альвеолярного эпителия, индуцирует увеличение экспрессии TGF- β и перепрограммирование гена *ZEB-1* (Zinc-finger E-box-binding homeobox 1), кодирующего транскрипционный фактор, который играет ключевую роль в процессе ЭМП и развитии ряда заболеваний. Генетическое перепрограммирование изменяет функции факторов роста и заживления, снижает экспрессию эпителиально-специфичных генов, увеличивает подвижность эпителиальных клеток и способствует их трансформации в мезенхимальный фенотип, что в конечном счете увеличивает риск развития легочного фиброза. ЭМП играет важную роль в заживлении тканей, но в патологических условиях нарушает барьерную функцию эпителия и становится причиной фиброза [22]. В контексте патогенеза пост-COVID-ЛФ активация ЭМП под действием TGF- β является центральным моментом этого процесса с увеличением клеточной подвижности и разрушением альвеолярного эпителиального барьера, вызывает глубокие повреждения и в итоге приводит к агрессивному прогрессированию легочного фиброза [7, 23].

Роль ACE2

Пост-COVID-ЛФ может возникать через ингибирование клеточного рецептора ACE2, которое снижает клиренс ангиотензина II в легких, активируя повышенный уровень факторов TGF- β и CTGF (connective tissue growth factor). После связывания вируса SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 развивается дисбаланс в ренин-ангиотензиновой системе с повышением уровня ангиотензина II, провоспалительными и профибротическими эффектами, реализующимися через повышение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), продукцию в инфицированных клетках активных форм кислорода и TGF- β . Все это ведет к пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты с накоплением в ВКМ коллагена и фибронектина. В большинстве случаев этот процесс способствует восстановлению поврежденных тканей, но при чрезмерной продукции цитокинов приводит к развитию фиброза [7]. В каждом отдельном случае остается без ответа вопрос, являются эти изменения долгосрочными или могут разрешиться спонтанно [16]. Для снижения вероятности развития ЛФ возможно профилактическое использование противofiброзных препаратов на острой стадии COVID-19 (табл. 1) [1].

Тромбоэмболические осложнения в микроциркуляторном русле

Этиопатогенезу пост-COVID-ЛФ способствует микротромбоз с последующим воспалением сосудов или гипоперфузией в тканях. Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки альвеолярного эпителия типа II в легких, что вызывает прямое повреждение эндотелиальных клеток и приводит к активации коагуляционного каскада, формированию микротромбов, хроническому воспалению, диффузному альвеолярному повреждению, ремоделированию тканей и развитию фиброза [1, 12]. Белки коронавируса SARS-CoV-2 могут вызывать гиперкоагуляцию. E. Pretorius и соавт. [24] обнаружили устойчивые к фибринолизу амилонидные микросгустки в плазме пациентов с COVID-19 и пост-COVID-синдромом. Исследование образцов легочной ткани пациентов, умерших от осложнений тяжелого COVID-19, выявило тромбоз мелких сосудов, утолщение стенок капилляров, деструкцию альвеол и соединительнотканые изменения (фиброз), особенно в зонах затемнений типа «матового стекла» [12].

Иммуногистохимический, электронно-микроскопический и молекулярный анализ аутопсийного материала из различных тканей позволил установить, что характерным паттерном повреждения пораженных органов у пациентов с COVID-19 является интуссусцепционный ангиогенез — динамический внутрисосудистый процесс ремоделирования сосудов, который изменяет структуру микроциркуляции и нарушает гемодинамику. Интуссусцепционный ангиогенез, возникающий из-за ишемии, вызванной тромбозом, является фактором образования дополнительных микротромбов в легких, сердце, печени, почках, головном мозге и плаценте пациентов с COVID-19. Эти изменения способствуют патогенезу интерстициальных фиброзных изменений органов и клинической картине «длинного COVID» [25]. Нарушения микроциркуляции более 50% нормы служат предиктором изменений в паренхиме легких и развития ЛФ [26].

Генетические факторы

У лиц с мутациями в гене *TERT* (telomerase reverse transcriptase), кодирующем каталитическую субъединицу теломеразы, наблюдается повышенный риск развития ИЛФ и COVID-ассоциированного ЛФ [27]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клеточное старение и/или гибель альвеолярных стволовых клеток и клеток альвеолярного эпителия, вызванные дисфункцией теломер, связаны с ЛФ [28]. Было также замечено, что у пациентов с ИЛФ — носителей мутации *TERT* терапия пирфенидоном не улучшила форсированную жизненную емкость легких (forced vital capacity, FVC) и DLCO [29]. Полногеномные исследования выявили еще несколько генетических ассоциаций с риском развития ИЛФ [30], наиболее значимым генетическим фактором риска ($OR > 4$) является вариант rs35705950 в гене *MUC5B* (mucin 5B). Т-аллель rs35705950, связанный с повышенной экспрессией *MUC5B* в легочной ткани и пятикратно повышенным риском семейной интерстициальной пневмонии и ИЛФ вследствие мукоцилиарной дисфункции, парадоксальным образом оказался защитным от тяжелого течения COVID-19 [31]. Кроме того, с пост-COVID-ЛФ ассоциированы гены *DPP9* (serine dipeptidyl peptidase 9, ингибитор активации инфламмасом) и *ATP11A* (ATPase 11A, дефицит связан с хроническими воспалительными состояниями) [32].

В качестве биомаркера при пост-COVID-ЛФ предложена экспрессия длинных некодирующих РНК (днРНК). Г.Ф. Корытина

Таблица 1

Комплексная терапия пост-COVID-легочного фиброза на основе клинических испытаний [1]

Table 1

Multidimensional therapy of post-COVID pulmonary fibrosis based on clinical trials [1]

Лекарственное средство / Drug	Механизм действия / Mechanism of action	Клинический результат / Clinical outcome
Пирфенидон / Pirfenidone	• Ингибирует TGF-β. / Inhibit TGF-β. • Противовоспалительный эффект. / Anti-inflammatory effect. • Регулирует фибробласты. / Regulate fibroblasts. • Редуцирует оксидативный стресс. / Reduce oxidative stress. • Регулирует матриксные металло-протеиназы (ММП). / Regulate matrix metalloproteinases (MMPs). • Редуцирует активность профибротических факторов. / Reduce regulation of fibrotic factors. • Иммуномодулирующий эффект. / immunomodulatory effect/	Ингибирование фиброза при заболеваниях легких, включая инфекцию SARS-CoV-2 / Inhibiting of fibrosis in lung diseases, including SARS-CoV-2 infection
Нинтеданиб / Nintedanib	• Ингибирует тирозинкиназы. / Inhibit tyrosine kinase. • Ингибирует рецепторы. / Inhibits receptors. • Редуцирует активность фибробластов. / Reduced fibroblast activity. • Антиангиогенный эффект. / Anti-angiogenic effect. • Противовоспалительный эффект / Anti-inflammatory effect	Ингибирование путей легочного фиброза, в том числе связанных с инфекцией SARS-CoV-2 / Inhibiting of pulmonary fibrosis pathways, including those associated with SARS-CoV-2 infection
Ингибиторы интерлейкинов / interleukin inhibitors	• Ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб). / IL-6 inhibitors (tocilizumab) • Ингибиторы IL-1 (анакинра) / IL-1 inhibitors (anakinra)	Изучение влияния IL-6 и IL-1 на пост-COVID ЛФ продолжается / Ongoing research to explore the effects of IL-6 and IL-1 on PF postCOVID
Иммуносупрессивные лекарства / Immunosuppressive drugs	Такролимус, циклоспорин, микофенолат мوفетил ингибируют пролиферацию иммунных клеток / Tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate mofetil inhibit the proliferation of immune cells	Микофенолат мوفетил улучшает FVC и DLCO при пост-COVID интерстициальных заболеваниях легких. Необходимы дальнейшие исследования / Mycophenolate mofetil improves FVC and DLCO in post-COVID-19 interstitial lung disease. Further studies are needed
Мезенхимальные стволовые клетки / Mesenchymal stem cells	• Регенерация тканей. / Tissue repair. • Противовоспалительное действие. / Anti-inflammatory effect. • Антифиброзное действие / Anti-fibrosis effect	Исследования продолжаются / Research is ongoing
Таргетная терапия / Targeted therapy	• Ингибиторы Rho-киназы. / Rho-kinase inhibitors. • Ингибиторы галектина-3. / Galectin-3 inhibitors	Исследования продолжаются / Research is ongoing
Безлекарственная терапия / drug-free therapy	• Реабилитация восстанавливает респираторную функцию. / Rehabilitation restores respiratory function. • Изменение привычек и поведения, влияющих на здоровье. / Change health habits and behaviors. • Оксигенотерапия улучшает сатурацию / Oxygen therapy improves blood oxygenation	• Улучшает респираторную функцию и повышает физическую активность. / Improve respiratory function and physical activities • Улучшает оксигенацию. / Improve oxygenation. • Улучшает качество сна и качество жизни / Improve sleep quality and quality of life

и соавт. [33] выбрали для анализа экспрессии в легочной ткани и моноклеарных клетках крови больных ИЛФ и пост-COVID-19-ЛФ гены, кодирующие днРНК, вовлеченные в регуляцию активации легочных фибробластов, ЭМП и старение клеток легочного эпителия при ЛФ различной этиологии. Установлен сходный профиль экспрессии днРНК TP53TG1 и MALAT1 в моноклеарах крови больных ИЛФ и пост-COVID-ЛФ. Снижение экспрессии днРНК TP53TG1 (TP53 target 1) выявлено в моноклеарных клетках крови больных ИЛФ в 2 раза ($p=0,03$) и у больных пост-COVID-19-ЛФ — в 5 раз ($p=0,0003$). В легочной ткани больных с пост-COVID-19-ЛФ показано снижение экспрессии днРНК TP53TG1 в 5 раз ($p=0,024$). Повышение экспрессии днРНК MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) обнаружено в моноклеарных клетках крови: у больных ИЛФ в 3 раза ($p=0,0005$) и у больных пост-COVID-19-ЛФ почти в 10 раз ($p=0,0003$). Повышение экспрессии DNM3OS в моноклеарах крови ($p=0,002$) и легочной ткани ($p=0,0001$), LINC00342 ($p=0,03$) в моноклеарах крови установлено только у больных ИЛФ. Таким образом, профиль экспрессии днРНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1 и DNM3OS в моноклеарах крови может быть использован в качестве информативного биомаркера при ИЛФ и пост-COVID-19-ЛФ.

Изучение роли генетических факторов в развитии ЛФ может проложить путь к разработке новых агентов для таргетной терапии и персонализированного лечения.

Дисрегуляция иммунного ответа

Длительная дисрегуляция иммунной системы после заражения коронавирусом SARS-CoV-2 лежит в основе многих стойких симптомов у людей с «длинным COVID» [34] и может способствовать развитию пост-COVID-ЛФ [10].

В двух исследованиях установлено, что изменения популяционного состава иммунных клеток при «длинном COVID» респираторного типа связаны с одышкой [35, 36]. Сетевой анализ определил, что дифференциально экспрессируемые белки сосредоточены вокруг CD40. CD40 — это рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый иммунными клетками; взаимодействие CD40 с его лигандом CD40L регулирует иммунные функции и гомеостаз. Повышение уровня CD40 в плазме отражает иммунную дисрегуляцию [35]. G. Canderan и соавт. описали признаки

ЛФ через 20 месяцев после выздоровления от COVID-19 [36]. Фенотипирование иммунных клеток выявило в легких этих пациентов специфические изменения, в частности увеличение популяций Т-клеток CD8+, экспрессирующих хемокиновый рецептор CCR5 и проапоптотический рецептор FAS, а у пациентов с наиболее тяжелой формой заболевания — повышенную экспрессию ингибитора иммунитета PD-1, эффектора Wnt-сигналинга транскрипционного фактора TCF-1 и хемокиновых рецепторов CXCR3 и CXCR5. Профиль Т-клеток CD8+ дыхательных путей аналогичен профилю этих клеток в кровообращении. Это означает, что у пациентов с более тяжелым заболеванием большее количество Т-клеток CD8+ мигрирует из кровообращения в легкие. Кроме того, G. Canderan и соавт. обнаружили, что с наиболее тяжелым течением связано значительное повышение уровней хемокинов CXCL13 и CXCL10. Хемокин CXCL13, лиганд рецептора CXCR5, является основным хемоаттрактантом В-клеток, уровень которого повышен при ЛФ, тогда как уровень хемокина CXCL10, лиганда рецептора CXCR3, сильно повышается при вирусных инфекциях и связан с привлечением иммунных клеток в дыхательные пути, что указывает на общность изменений миграции Т- и В-лимфоцитов в острой фазе тяжелой инфекции и при пост-COVID-ЛФ. Эти два исследования предоставляют доказательства продолжающегося нарушения иммунного ландшафта у лиц с «длинным COVID». Авторы идентифицировали биомаркеры, связанные с более тяжелыми респираторными симптомами.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

В настоящее время нет единой точки зрения по поводу того, какая терапия и в какой степени предотвращает формирование и прогрессирование пост-COVID-пневмофиброза. Профилактика пост-COVID-ЛФ основана на эффективном лечении острой фазы вирусной инфекции. По некоторым данным, своевременное начало неинвазивной вентиляционной поддержки уменьшает вероятность последующего формирования ЛФ [37]. Для улучшения состояния легких у пациентов с тяжелым COVID-19 можно использовать противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен). Ограниченность знаний о патогенезе пост-COVID-ЛФ препятствует решению о профилактическом назначении антифиброз-

ной терапии. Поскольку инфекция COVID-19 затрагивает несколько сигнальных путей, вовлеченных в патогенез, сосредоточение внимания на одном из них может быть не лучшим подходом к лечению пост-COVID-ЛФ. Наличие сопутствующих заболеваний усложняет и без того сложное патологическое явление [7].

Применение ГКС и генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов IL-1, IL-6 и их рецепторов, JAK-киназ) в остром периоде COVID-19 предотвращает развитие ЛФ и уменьшает летальность [38]. Непродолжительные курсы системных ГКС с успехом используются при пост-COVID-организуемой пневмонии [39], однако при наличии на КТ «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов противовоспалительная терапия не имеет смысла [10]. В одном исследовании выяснилось, что назначение ГКС больным COVID-19 вдвое повышает риск развития пневмофиброза [40], но можно предположить, что основную роль здесь играет не применение системных ГКС, а тяжелое течение вирусной инфекции, в связи с чем эти препараты и применяются: известно, что ГКС-терапия сопровождается более быстрым регрессом интерстициальных изменений в легких в пост-COVID-периоде [41].

Считается более обоснованным и перспективным применение антифибротических препаратов нинтеданиба и пирфенидона, которые снижают риск развития фиброза и уменьшают пораженные фиброзом участки легочной ткани. В небольших ранних исследованиях дополнение пирфенидона [42] или нинтеданиба [43] к стандартной терапии улучшило клинико-функциональные результаты и данные КТ-исследований.

Для предотвращения потенциальных осложнений COVID-19 предложено использование ингибиторов ACE2. Например, соединение BIO101 оказывает противовоспалительное, антитромботическое и антифибротическое действие у пациентов с COVID-19 [44]. Однако ингибиторы ACE2 следует использовать с осторожностью, так как они повышают уровень ангиотензина I в плазме (провоспалительный эффект), нарушая тем самым баланс ренин-ангиотензиновой системы, и могут вызвать множественное повреждение органов [45].

Нейропептид окситоцин оказывает широкий спектр полезных и укрепляющих иммунную систему эффектов во всем организме. Снижение уровня эндогенного окситоцина в плазме вследствие инфекции SARS-CoV-2 может усилить тяжесть COVID-19 и стать ча-

стью феномена «длинного COVID» [46]. Ингаляционный экзогенный окситоцин может достигать легких и способствует уменьшению легочной патологии [47].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Снижение функции легких у выздоровевших от COVID-19 может длиться месяцами или даже годами. У большинства пациентов с пост-COVID-синдромом легочного типа с течением времени улучшаются функции легких и регрессируют рентгенологические отклонения. Однако примерно у трети пациентов наблюдаются стойкие респираторные симптомы (хронический кашель, затрудненное дыхание, постоянная одышка, тахипноэ, зависимость от кислорода, снижение функции легких, сниженная DLCO, ЛФ) и снижение толерантности к физической нагрузке. Эти симптомы неспецифичны, что затрудняет раннюю диагностику. КТ с высоким разрешением (КТВР) является основным инструментом для обнаружения фиброзных поражений. Однако крайне сложно отличить обратимые воспалительные поражения от необратимого фиброза. Наиболее распространенными нарушениями функции легких, выявленными через 0,5–2 года после COVID-19, считаются уменьшение DLCO в диапазоне частот 15,5–43,6% и уменьшение общей емкости легких (5,2–10,9%) [1, 10], а также уменьшение объема функциональной легочной ткани и дыхательная недостаточность [10].

Описаны три типа патологии, найденные при гистологическом исследовании легочной ткани пациентов с легочными осложнениями COVID-19 [11, 48]: 1) хронический фиброзирующий тип (прогрессирование интерстициальной пневмонии); 2) острые/субострые повреждения (организующаяся пневмония, фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония и диффузное альвеолярное повреждение; 3) сосудистые изменения (расширение и деформация капилляров и венул).

В исследовании А.Ф. Беляева и соавт. [49] установлено снижение дыхательного объема легких, что указывает на нарушение бронхиальной проходимости. У всех пациентов наблюдалась прямая зависимость степени выраженности одышки и величины индекса Тиффно (FEV1/FVC, forced expiratory volume in 1 second / forced vital capacity (объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких)). Снижение функции внешнего дыхания связано с уменьшением эластичности

легочных тканей и нарушением бронхиальной проходимости [50].

У пациентов с пост-COVID-ЛФ наблюдались такие проявления острой фазы, как высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам, повышенная активность ЛДГ через 4 месяца после выздоровления от COVID-19 [51] и низкая сывороточная концентрация альбумина, консолидация легочной ткани, затемнения типа «матового стекла» и ретикулярные поражения — независимые ранние признаки пост-COVID-ЛФ [8]. Сывороточный альбумин обладает гемореологическими и противовоспалительными свойствами, которые предотвращают активацию и агрегацию тромбоцитов, тогда как системное воспаление и повышенная секреция воспалительных цитокинов подавляют выработку альбумина. Необходимо проводить регулярный мониторинг этих биомаркеров, наряду с количественной КТ-визуализацией [8].

Объем неповрежденных легких $\leq 80\%$ во время острой фазы COVID-19 предсказывает развитие фиброзных поражений через 6 месяцев [52]. Объем ретикулярных поражений и степень консолидации легких коррелируют с вероятностью развития фиброза легких. Эти радиологические параметры выделены как независимые факторы развития пост-COVID-ЛФ, их увеличение связано со снижением функции легких и нарушением газообмена. Однако эти параметры не являются абсолютными прогностическими инструментами, поскольку на развитие фиброза влияет множество факторов, включая исходное состояние здоровья, ответ на лечение и генетическую предрасположенность [8].

Функциональные исследования дыхательной системы при легочном фиброзе как отдаленном последствии COVID-19

В течение 12-месячного периода наблюдения у пациентов с пост-COVID-фиброзоподобными поражениями легких происходит значительное улучшение параметров функции легких, включая FVC, FEV1 и DLCO [8]. Другие авторы описали в результате двухлетнего наблюдения стойкие фиброзоподобные изменения, такие как искажение макроструктуры легочной ткани, тракционные бронхоэктазы и бронхиальную дилатацию [53]. Пациенты с длительной одышкой после перенесенного COVID-19 должны быть обследованы на наличие фиброза с помощью спирометрии, измерения объема легких и DLCO. Эти легочные тесты позволяют оце-

нить степень функциональных нарушений и выявить рестриктивный тип нарушения вентиляции — основную характеристику фиброза легких [54].

Спирометрия — основной метод оценки вентиляционной функции легких. Оцениваются следующие параметры:

- FEV1 — объем форсированного выдоха за первую секунду;
- FVC — форсированная жизненная емкость легких;
- индекс Тиффно (FEV1/FVC, %) — отношение, позволяющее определить тип нарушения (обструктивный или рестриктивный).

У большинства пациентов с фиброзом наблюдается рестриктивный тип нарушения, проявляющийся снижением FVC и нормальным или повышенным соотношением FEV1/FVC [55].

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) — чувствительный маркер поражения альвеолярно-капиллярной мембраны, снижается уже на ранних этапах развития фиброза и коррелирует с тяжестью радиологических изменений (по данным КТБП) [56]. У пациентов с пост-COVID-ЛФ наблюдается снижение FVC и DLCO, что указывает на нарушение газообмена из-за утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны.

Тест шестиминутной ходьбы (six-minute walk test, 6MWT) позволяет оценить физическую работоспособность, толерантность к нагрузке и выявить гипоксемию при нагрузке. У пациентов с фиброзом отмечается снижение пройденного расстояния по сравнению с нормативными показателями для здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и антропометрическим данным, а также по сравнению с их собственными исходными значениями до заболевания [57]. У пациентов с пост-COVID-ЛФ наблюдалась значимая негативная корреляция между биомаркерами воспаления/тромбоза, снижением DLCO и расстоянием, пройденным в тесте 6-минутной ходьбы, что указывает на стойкий хронический провоспалительный и протромботический статус [58]. А.Ф. Беляев и соавт. также обнаружили негативную корреляцию между степенью выраженности одышки и результатами теста 6MWT [49].

Функциональные исследования сердечно-сосудистой системы при легочном фиброзе как отдаленном последствии COVID-19

Эндотелиальная дисфункция

У пациентов после тяжелого течения COVID-19 часто сохраняется эндотелиальная

дисфункция, которая проявляется повышением уровней D-димеров и С-реактивного белка (СРБ), а также риска тромбозов и микроангиопатий. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция после тяжелого течения COVID-19 может усиливать микрососудистое повреждение и способствовать развитию легочной гипертензии и пост-COVID-ЛФ в связи с персистирующим воспалением и протромботическим статусом у таких пациентов [59].

Легочная гипертензия

Вторичная легочная гипертензия, определяемая как давление в легочной артерии >35 мм рт.ст., развивается после COVID-19 вследствие воспалительного повреждения сосудов, гипоксии и ремоделирования легочных артерий и рассматривается как одно из возможных осложнений у пациентов с пост-COVID-ЛФ [60], особенно при значительном снижении DLCO [61]. Диагностируется с помощью эхокардиографии, а при необходимости — катетеризации правых отделов сердца. По данным эхокардиографии давление в малом круге кровообращения повышено у 20–30% пациентов с пост-COVID-ЛФ [55].

Миокардиальная дисфункция и вегетативные нарушения

У части пациентов с пост-COVID-ЛФ выявлены признаки миокардита или кардиомиопатии, особенно у тех, кто перенес тяжелую форму COVID-19. Для диагностики рекомендовано определение уровня мозгового натрийуретического пептида / концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида (BNP/NT-proBNP) и проведение эхокардиографии. Наблюдаются увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) >100 уд./мин и колебания артериального давления, что связано с вегетативной дисрегуляцией. На электрокардиограмме (ЭКГ) отмечается удлинение интервала $Q-T_s$, которое связано с вегетативной дисрегуляцией и риском аритмий [60, 62, 63].

Компьютерная томография

Решающую роль в диагностике и мониторинге прогрессирования ЛФ играет КТВР [1, 8, 10]. КТ-исследования показали наличие зон «матового стекла», ретикулярных изменений, тракционной бронхоэктазии, типичных для фиброзирующих заболеваний легких. Однако распределение поражений при пост-COVID-ЛФ отличалось от классического ИЛФ, с более выраженной локализацией в периферических и базальных отделах [12].

В случаях тяжелого течения COVID-19 у пациентов клинически развивается ОРДС, ко-

торый проявляется на КТ диффузным альвеолярным повреждением. При визуализации наиболее распространенными признаками являются затемнения по типу «матового стекла», которые обычно разрешаются со временем, а также субплевральные фиброзные тяжи в паренхиме и ретикуляция. ЛФ — в целом редкое осложнение COVID-19 с характерными признаками, включая искажения макроструктуры и тракционные бронхоэктазы [1, 64]. Количественный анализ первоначальных и последующих изображений КТ грудной клетки выявил значительные изменения объема консолидации легких, объема матово-стеклянной непрозрачности и объема ретикулярного рисунка, которые указывают на то, что воспалительные и фиброзные процессы, вызванные COVID-19, постепенно уменьшаются с течением времени. Интересно, что доля объема сотовых структур существенно не изменялась, возможно, потому, что эти структуры представляют собой необратимые фиброзные изменения [65].

Анализ изменений на КТ грудной клетки, микроциркуляции и функциональных показателей легких у пациентов с остаточными явлениями через год и более после COVID-19 выявил у 17% пациентов участки «матового стекла», у 24% пациентов — мозаичность вентиляции и воздушные ловушки, у 67% — уплотнение междолькового интерстиция небольшой протяженности, у 38% — зоны консолидации, у 57% — зоны пневмосклероза разной протяженности, у 39% — дисковидные ателектазы, у 26% — бронхоэктазы, у 36% — легочную гипертензию. Обнаружены также функционально-значимое снижение DLCO и значительные нарушения микроциркуляции с дефицитом перфузии $>50\%$. Наблюдаемые рентгенологические и функциональные изменения соответствуют поствирусному интерстициальному заболеванию легких. Независимо от тяжести течения острой фазы COVID-19 пациенты, у которых более года сохраняются жалобы со стороны органов дыхания, нуждаются в комплексном обследовании и мониторинге [26].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является высокочувствительным методом диагностики патологических изменений легочной ткани в отдаленный период после выздоровления от COVID-19. Сравнительный анализ данных МСКТ органов грудной клетки пациентов с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии и данных двухлетнего МСКТ-мониторинга этих

же пациентов [66] выявил остаточные изменения макроструктуры легочной ткани в виде фиброзных тяжей, ретикулярных изменений и участков уплотнения («матовое стекло», «булыжная мостовая»), а также локальные уплотнения плевры, утолщение стенок бронхов и бронхоэктазы. По данным МСКТ-мониторинга легких через 2 года после выздоровления от COVID-19-ассоциированной пневмонии распространенность и степень тяжести пост-COVID-изменений легких зависят от возраста пациента и тяжести острой фазы заболевания (степени и характера поражения легочной паренхимы): чем больше в острый период заболевания распространенность изменений в легких с присоединением организуемой пневмонии как проявления COVID-19, тем выше вероятность развития необратимых изменений легочной ткани в отдаленный период наблюдения. В исследовании П.М. Котлярова и соавт. [66] восстановление макроструктуры легкого у пациентов после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии коррелировало со степенью тяжести ее дезорганизации. К концу 2-го года наблюдения число обследованных без признаков патологических изменений легких превысило 60%, кроме лиц с атипичным и необратимым проявлением COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде «булыжной мостовой». Эти данные подтверждают результаты других исследований, в которых продолжительность наблюдения ограничена годом [67, 68]. В случаях необратимого повреждения структур легочной ткани наблюдались ретикулярные изменения (пневмосклероз, фиброзные тяжи, патологии бронхов) [50, 69, 70]. Ячеистость, весьма характерная для фиброза, почти никогда не наблюдается после COVID-19, и ее наличие указывает на коморбидное фиброзное ИЗЛ [71, 72].

Таким образом, КТ-мониторинг макроструктуры легких у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, необходимо проводить в отдаленном периоде после выздоровления при наличии клинико-функциональных нарушений легочной функции, а также при дифференциальной диагностике патологии легких в дальнейшей жизни пациента.

В настоящее время в Нидерландах проводится рандомизированное клиническое исследование «68Ga-FAPI PET/CT to Detect Ongoing Fibroblast Activity in Post-acute COVID-19 (FAPI CLIMATE)» с использованием нового типа сканирования — 68Ga-FAPI

позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии, способной визуализировать активированные фибробласты, участвующие в ремоделировании тканей после повреждения, для определения активности фиброзного процесса. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (идентификационный номер NCT05981885)¹. Цель исследования — установить связь активности легочных фибробластов через 3 месяца и более после выздоровления от COVID-19 с интерстициальными аномалиями легких, выявленными на КТБР в тот же момент времени у пациентов, которые находились во время острой фазы COVID-19 в ОИТ. Результаты исследования еще не опубликованы.

Возможность разрешения пост-COVID-легочного фиброза

Спектр фиброзных заболеваний легких, наблюдаемых при COVID-19, варьирует от организуемой пневмонии до тяжелого острого повреждения легких с прогрессированием в распространенные фиброзные изменения. Эти наблюдения аналогичны наблюдениям за предыдущими коронавирусными вспышками SARS и MERS. Однако классифицировать изменения легких на КТ во всех случаях как свидетельства необратимого фиброза преждевременно. Данные за длительный период о выживших после SARS показывают улучшение или стабилизацию изменений легочной ткани по типу «матового стекла» [73].

Развившийся после COVID-19 ЛФ, по-видимому, носит саморазрешающийся характер без необходимости антифибротического лечения (пирфенидоном и нинтеданибом). Ретикуляция и субплевральные полосы часто обнаруживаются после первого месяца [53, 72]. Их не следует называть фиброзными изменениями, если они не сохраняются более 6–12 месяцев, поскольку они нередко являются обратимыми [72]. Кроме того, субплевральные полосы, особенно без других признаков фиброза, вряд ли будут иметь клиническое значение [53]. Отличить острые и хронические симптомы, сохраняющиеся после острой фазы COVID-19 и выявляемые на КТ, проблематично: например, изменения по

¹ 68Ga-FAPI PET/CT to Detect Ongoing Fibroblast Activity in Post-acute COVID-19 (FAPI CLIMATE). Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05981885?cond=pulmonary%20fibrosis%20%20post%20covid-19&page=2&rank=16> (дата обращения: 28.09.2025).

типу «матового стекла», которые у большинства пациентов регрессируют в течение нескольких недель, могут оказаться стойкими и указывать на развитие ЛФ [10].

Метаанализы исследований отдаленных последствий COVID-19 через год после госпитализации показали, что частота выявления воспалительных изменений в легких («матовое стекло», консолидация) снижалась с 92 до 44%, а фибротических — с 32 до 26% [74]. Между 4–7 и 12 месяцами после выздоровления от COVID-19 частота выявления зон «матового стекла» снижалась с 33 до 21%, а фиброзных — с 24 до 21% [75]. Даже если изменения, которые считались фибротическими, сохранялись, у части пациентов их протяженность через год уменьшалась. Суждение о возможности обратного развития пост-COVID-ЛФ представляется весьма спорным. Более вероятно, что регрессирующие в ходе наблюдения изменения в ткани легких являются все же воспалительными. В связи с этим предложено использовать в пост-COVID-периоде вместо термина «пневмофиброз» термин «фиброзоподобный паттерн» [76].

Ретроспективное исследование 420 пациентов с тяжелыми формами COVID-19 обнаружило фиброз легких у 68% пациентов через 3 месяца и у 42% пациентов через 2 года после получения отрицательных результатов тестов на вирус SARS-CoV-2. Риск развития фиброза пропорционален возрасту, продолжительности пребывания в больнице, показателям воспалительных маркеров (скорости оседания эритроцитов, фибриноген), цитолитических маркеров (ЛДГ, аспартатаминотрансферазы) и D-димеров. Самые сильные корреляции с развитием фиброза легких зарегистрированы для интерстициального поражения легких в острой фазе COVID-19 (при оценке через 3 месяца) и общего поражения легких в острой фазе COVID-19 (при оценке через 2 года). Таким образом, зарегистрировано значительное общее снижение тяжести фиброза легких при 2-летней оценке по сравнению с 3-месячной оценкой. Авторы считают степень интерстициального поражения легких оптимальным параметром для оценки риска развития фиброза легких после COVID-19 [15].

У пациентов, которых наблюдали в течение 3 лет после COVID-19, обращая внимание на результаты визуализации и респираторные симптомы, фиброзные изменения определялись как искажения макроструктуры, тракционные бронхоэктазы и сотовое

легкое [55]. К концу наблюдения фиброзоподобные изменения наблюдались только у 0,9% пациентов, болевших легкой формой COVID-19, и у 47% пациентов, нуждавшихся в ИВЛ. Таким образом, общая заболеваемость ЛФ после COVID-19, вероятно, относительно низка и коррелирует с тяжестью острой фазы COVID-19. R. Tcheroyan и соавт. считают, что термин «легочный фиброз» следует использовать только при наличии определенных КТ-признаков, таких как тракционные бронхоэктазы / бронхиолэктазия и сотовая структура. Зоны «матового стекла» и ретикуляция являются фиброзными, если сохраняются более 6–12 месяцев [64].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ

До сих пор не существует универсального, общепринятого определения ЛФ, развивающегося из-за повреждения легких, вызванного тяжелой инфекцией SARS-CoV-2. Пост-COVID-ЛФ можно определить как наличие стойких фиброзных изменений, связанных с функциональным ухудшением, таких как искажения макроструктуры, паренхиматозные полосы, матово-стеклянные помутнения, ретикуляция, тракционные бронхоэктазы и сотовая структура, выявленные при последующих КТ-сканированиях. Однако остаются пробелы в знаниях относительно естественной эволюции ЛФ после COVID-19 и вопрос, регрессируют ранние признаки фиброза естественным образом с течением времени или усилятся и потребуют лечения. Несмотря на то что у некоторых пациентов фиброз со временем регрессирует, у других он может прогрессировать, в связи с чем необходимо длительное наблюдение и, возможно, трансплантация легких [41].

Консенсус относительно лечения пациентов с интерстициальным повреждением легких из-за COVID-19 отсутствует. Клиническая практика в настоящее время в значительной степени основана на опыте и знаниях, полученных при лечении других интерстициальных заболеваний легких [77]. Однако сходство между поражением легких при тяжелом COVID-19 и легочными проявлениями аутоиммунного заболевания соединительной ткани указывает на то, что аутоиммунные механизмы могут определять как клиническое течение, так и долгосрочные последствия после COVID-19 [1].

На данный момент нет единой стратегии лечения пост-COVID-пневмофиброза. Однако предлагаются следующие подходы [7]:

- назначение антифибrotиов (например, пирфенидон и нинтеданиб), используемые при ИЛФ;
- применение противовоспалительных препаратов, таких как ибупрофен, напроксен и целекоксиб, которые могут снижать активность воспалительных медиаторов и замедлять развитие фиброза;
- проведение реабилитационных программ, включающих в себя дыхательную гимнастику и физическую активность.

Передовые методы лечения пост-COVID-ЛФ сосредоточены на сложной и многофакторной природе прогрессирования заболевания во время длительной и/или тяжелой острой фазы COVID-19, которая включает в себя гипervоспаление, активацию фибробластов и чрезмерное отложение ВКМ, приводящее к жесткости и фиброзу легочной ткани. В настоящее время используют как традиционные антифибротические препараты с нинтеданибом и пирфенидоном [48], так и новые методы лечения пациентов с пост-COVID-ЛФ с ингибиторами цитокинов, мезенхимальными стволовыми клетками и ингибиторами протеинкиназ [1].

Лечение отдаленных осложнений COVID-19 с поражением легких направлено на [10, 49]:

- уменьшение воспаления: ГКС и другие противовоспалительные препараты;
- замедление прогрессирования фиброза: антифибротические препараты;
- улучшение функции легких: бронходилататоры и другие препараты для расширения дыхательных путей.

Терапия N-ацетилцистеином (НАС) и мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) показала потенциал в качестве адъювантного лечения COVID-индуцированного ЛФ. НАС восполняет уровень глутатиона [78], а МСК обладают противовоспалительными и регенеративными свойствами [79]. Ингибиторы дипептидилпептидазы DPP4 (dipeptidyl peptidase IV) и статины, обычно используемые для контроля сахарного диабета и уровня холестерина соответственно, также могут предотвратить фиброз [80]. Анакинра (ингибитор IL-1) и нимотузумаб (моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста EGFR) [81] показали многообещающие результаты в лечении пост-COVID-ЛФ.

Препараты нинтеданиб и пирфенидон, обычно используемые в лечении ИЛФ и прогрессирующего ЛФ, ингибируют патогенетические механизмы фиброза, такие

как TGF- β -сигналинг, пролиферация фибробластов и высвобождение цитокинов (см. табл. 1) [1]. Пирфенидон и нинтеданиб в настоящее время одобрены для лечения ИЛФ и показали эффективность при пост-COVID ЛФ. Пирфенидон ингибирует пролиферацию фибробластов и отложение ВКМ, в то время как нинтеданиб замедляет развитие фиброза. У пациентов с пост-COVID ЛФ, получавших нинтеданиб или пирфенидон ($n=2500$ в каждой группе), наблюдалась стабилизация процесса [82]. R.H. Sansores и соавт. [83] также представили неубедительные данные об эффективности пирфенидона в лечении пациентов с пост-COVID пневмофиброзом. В исследованиях R. Choudhary и соавт. [82] и R.H. Sansores и соавт. [83] отсутствовали группы плацебо. Кроме того, у антифибротических препаратов отмечены гепатотоксичность и другие серьезные побочные эффекты [84].

Нинтеданиб — это низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ (ИТК), используемый в лечении пневмофиброза, включая пост-COVID ЛФ. Нинтеданиб ингибирует рецепторы ростовых факторов VEGFR1-3 (vascular endothelial growth factor receptor), GFR1-3 (fibroblast growth factor receptor) и PDGFR α - β (platelet-derived growth factor receptor). Эти рецепторы играют решающую роль в пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов — клеток, ответственных за секрецию коллагена и выработку ВКМ. Блокируя эти рецепторы, нинтеданиб снижает активацию и пролиферацию фибробластов, тем самым ограничивая чрезмерное отложение ВКМ и развитие фиброза в легких. Хотя нинтеданиб не является прямым ингибитором TGF- β , он опосредованно снижает TGF- β -сигналинг, подавляя активность эффекторных киназ этого пути. Рекомендуемая доза нинтеданиба для лечения ИЛФ составляет 150 мг два раза в день (максимальная суточная доза — 300 мг). Возможные побочные эффекты: диарея (62%), тошнота (24%), рвота (12%) и повышение активности печеночных ферментов (14%) — обычно слабо выражены и исчезают в течение первых 3 месяцев [1].

Пирфенидон — это антифибротическое средство, используемое в лечении ЛФ, включая пост-COVID-ЛФ. Он действует на несколько путей, вовлеченных в фиброзный процесс, замедляя прогрессирование заболевания путем ингибирования TGF- β и предотвращения пролиферации фибробластов. Пирфенидон обладает противовоспалительными свойствами за счет снижения продукции

провоспалительных цитокинов TNFα, IL-1β и IL-6. Это уменьшает воспаление в легочной ткани, способствующее фибротическому процессу. Пирфенидон угнетает пролиферацию фибробластов, ограничивает расширение фиброзной ткани и поддерживает структурную целостность легких. Пирфенидон также ингибирует продукцию активных форм кислорода. Окислительный стресс является фактором патогенеза ЛФ. Снижая окислительный стресс, пирфенидон защищает легочную ткань от повреждения. Клинические исследования показали, что пирфенидон может стабилизировать или замедлить снижение FVC у пациентов с ИЛФ и другими фиброзными заболеваниями легких, включая пост-COVID-ЛФ, уменьшая выработку провоспалительных цитокинов и хроническое воспаление в легких, которое может усугубить фиброз [77]. Доза пирфенидона для взрослых с ИЛФ или пост-COVID-ЛФ начинается с 267 мг три раза в день (всего 801 мг в день) в течение первой недели. В течение второй недели доза увеличивается до 534 мг три раза в день (всего 1602 мг в день) и с третьей недели — до поддерживающей дозы 801 мг три раза в день (всего 2403 мг в день). Распространенные побочные эффекты пирфенидона включают желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота, диспепсия), кожные реакции (сыпь или свето-

чувствительность), изменения функции печени, усталость и потерю веса [1].
Оптимальное время назначения лекарств для лечения COVID-ассоциированного ЛФ остается темой дискуссий между сторонниками ранних и профилактических подходов и сторонниками использования антифибротических препаратов только при наличии явных признаков прогрессирующего ЛФ с обострениями. В табл. 2 приведены рекомендуемые дозы для некоторых лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время.
Пирфенидон и нинтеданиб в настоящее время являются основными лекарственными средствами, в то время как другие препараты служат в качестве потенциальных адъювантных методов лечения. Рациональное использование ингибиторов DPP4, статинов, NAC, анакинры, витамина D и нимотузумаба может предотвратить или контролировать прогрессирование ЛФ, вызванного COVID-19. Традиционная китайская медицина и другие экспериментальные лекарственные средства требуют дальнейших исследований и клинических испытаний для оценки их эффективности и безопасности. Необходимы дополнительные исследования для усиления фармакотерапевтических вмешательств, направленных на контроль COVID-ассоциированного ЛФ и разработку персонализированных подходов

Таблица 2

Рекомендуемые дозы некоторых антифибротических препаратов для лечения пост-COVID-легочного фиброза [17]

Table 2

Recommended dosages of some antifibrotic drugs for the treatment of post-COVID lung fibrosis [17]

Лекарства / Drug	Рекомендуемые дозы / Recommended doses
Пирфенидон / Pirfenidone	2400 мг/сут в течение 12–24 недель / 2400 mg/d for 12–24 week
Нинтеданиб / Nintedanib	150 мг или 100 мг (для пациентов с легкой печеночной недостаточностью) два раза в сутки / 150 mg or 100 mg (for patients with mild hepatic impairment) twice daily
N-ацетилцистеин / N-acetylcysteine	Перорально 600 мг каждые 8 ч, перорально 600 мг два раза в сутки в течение 14 дней или внутривенно 40 мг/кг в сутки в течение 3 дней / Oral 600 mg every 8 h, oral 600 mg twice daily for 14 d, or intravenous 40 mg/kg per day for 3 day
Анакинра / Anakinra	Общая доза 600 мг (нагрузочная доза 200 мг два раза в день, затем 100 мг один раз в день в течение 2 дней) / A total dose of 600 mg (a loading dose of 200 mg twice daily, followed by 100 mg once daily for 2 d)
Нимотузумаб / Nimotuzumab	Внутривенное введение: 2–3 раза с интервалом 72 ч, включая нагрузочную дозу 200 мг, затем 100 мг / Intravenous administration: 2–3 times with an interval of 72 h, including a loading dose of 200 mg, followed by 100 mg
Витамин D / Vitamin D	Пациенты с COVID-19 с уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл: перорально 6000–7000 МЕ/сут в течение первых 6–8 недель для коррекции дефицита и перорально от 2000 до 3000 МЕ/день для поддержания / COVID-19 patients with 25-hydroxyvitamin D serum levels under 20 ng/mL: 6000–7000 oral IU/d for the first 6–8 week for correction of deficiency and 2000 to 3000 oral IU/d for maintenance

к лечению, с учетом соответствующих фармакологических факторов и оптимизацией времени и дозы введения лекарств.

Терапия моноклональными антителами против провоспалительных цитокинов IL-6 (тоцилизумаб) и IL-1 (анакинра) подавляет цитокиновый шторм и прогрессирование фиброза легких. Тоцилизумаб, моноклональное антитело блокирует рецептор IL-6, предотвращая проявление его провоспалительного и фиброгенного эффектов. Режим дозирования тоцилизумаба при ЛФ не установлен окончательно. Типичная доза составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии, максимальная доза — 800 мг. В зависимости от ответа вторая доза может быть введена через 12–24 часа. Профиль побочных эффектов тоцилизумаба включает повышенный риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, дисфункцию печени, риск перфорации желудочно-кишечного тракта (особенно у пациентов с дивертикулитом или другими предрасполагающими факторами), нейтропению и тромбоцитопению, реакции гиперчувствительности (анафилаксия и ангионевротический отек), повышенный липидный профиль [85].

Анакинра, модифицированный вариант белка-антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA), предложен для лечения ЛФ, особенно пост-COVID-ЛФ [85]. Конкурируя с рецепторами цитокина IL-1, анакинра уменьшает хроническое воспаление, предотвращает или уменьшает активацию фибробластов, тем самым ослабляя образование и прогрессирование фиброзной ткани в легких. У пациентов с тяжелыми респираторными осложнениями COVID-19 ранний контроль воспаления с помощью анакинры может уменьшить степень повреждения легких и снизить риск развития фиброза. Таким образом, анакинру можно рассматривать как средство профилактики или лечения пост-COVID-ЛФ. Доза для взрослых составляет 100 мг инъекцией (подкожно) один раз в день. Однако конкретная дозировка и продолжительность лечения варьируются в зависимости от состояния пациента. Распространенные побочные эффекты анакинры — реакции в месте инъекции (покраснение, отек и боль), головные боли, тошнота, диарея и повышенный риск инфекций.

У пациентов с пост-COVID-ИЗЛ иммунодепрессанты используют для подавления чрезмерного иммунного ответа, который способствует повреждению тканей и развитию фиброза. Препараты такролимус, циклоспорин и микофенолата мофетил ингибируют

пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и других иммунных клеток, увеличивают FVC легких и DLCO. Обычно начальная доза микофенолата мофетила для лечения взрослых с пост-COVID-ЛФ составляет 1–1,5 г в день в зависимости от тяжести состояния легких. Доза может быть скорректирована в зависимости от реакции на лечение и побочных эффектов (желудочно-кишечные расстройства, нейтропения, повышенная восприимчивость к инфекциям и нарушение функции печени) [85].

Терапия стволовыми клетками — перспективный терапевтический подход благодаря их противовоспалительным, иммуномодулирующим и регенеративным свойствам. МСК снижают выработку провоспалительных цитокинов и способствуют высвобождению противовоспалительных факторов. Трансплантация МСК помогает контролировать чрезмерную воспалительную реакцию, которая способствует повреждению легких и развитию ЛФ. Кроме того, МСК могут замещать поврежденный альвеолярный эпителий и подавлять пролиферацию фибробластов. Они также секретируют факторы роста, которые способствуют регенерации тканей и восстановлению поврежденной легочной ткани [86].

Таргетная терапия пост-COVID-ЛФ ингибиторами Rho-киназы находится в стадии исследований. Фермент Rho-киназа (ROCK) участвует в важнейших клеточных процессах, таких как сокращение, подвижность, пролиферация и апоптоз. Две изоформы, ROCK-1 (ROCK-β) и ROCK-2 (ROCK-α), являются эффекторами ГТФазы RhoA (белки из семейства ферментов гидролаз). При легочном фиброзе ROCK регулирует активность фибробластов, продукцию ВКМ и воспалительную реакцию, которые имеют центральное значение для развития и прогрессирования фиброза. Ингибиторы Rho-киназы продемонстрировали терапевтический потенциал в лечении пост-COVID-ЛФ [87].

Галектины, особенно галектин-1, -3, -8 и -9, участвуют в патогенезе фиброзных заболеваний посредством интенсивного воспаления. Среди них галектин-3 привлек внимание как потенциальная терапевтическая мишень при пост-COVID-ЛФ. Ингибиторы галектина-3 блокируют его связывание с лигандами, подавляя тем самым воспаление, активацию фибробластов и продукцию ВКМ. Ингибиторы галектина-3 в комбинации с другими противифиброзными или противовоспалительными методами лечения могут повысить их эффективность [1].

Кислородную терапию назначают пациентам, которые испытывают гипоксемию в состоянии покоя, что влияет на качество жизни, связанное со здоровьем. Пациентам с пост-COVID-ЛФ кислородная терапия полезна для поддержания адекватной сатурации и уменьшения одышки и является неотъемлемой частью лечения этих пациентов [63].

Постоянное положительное давление в дыхательных путях (ППД) следует использовать у пациентов с пост-COVID-ЛФ при наличии обструктивного апноэ сна. Как и во время острой фазы тяжелого COVID-19, ППД поддерживает уровень кислорода, уменьшая эпизоды десатурации кислорода (прерывистую гипоксию) и улучшая общее качество сна и качество жизни. Однако не все пациенты хорошо переносят ППД, особенно пациенты с тяжелой формой ЛФ или значительной дыхательной недостаточностью [88].

В рандомизированном клиническом исследовании фазы II «Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Treamid in the Rehabilitation of Patients After COVID-19 Pneumonia» («Пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности треамида в реабилитации пациентов после пневмонии, вызванной COVID-19») (зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT04527354), проведенном в восьми медицинских центрах России, изучали эффективность треамида для облегчения отдаленных респираторных последствий COVID-19. Треамид (производное дикарбоновой кислоты) оказывает противовоспалительное и антифибротическое действие на животных моделях ЛФ. В исследовании приняли участие пациенты с COVID-19 в анамнезе (не менее двух месяцев до скрининга), имеющие фиброзные изменения в легких, снижение функции легких ($<80\%$ должной FVC и/или DLCO) и умеренную или тяжелую одышку. В группе треамида 41% пациентов достигли клинически значимого улучшения FVC и/или DLCO по сравнению с 17% пациентов в группе плацебо ($p=0,036$). Отмечено значительное уменьшение одышки у пациентов, получавших треамид ($p=0,018$) [89]. Авторы считают полученные данные перспективными для разработки нового потенциального препарата для лечения симптомов «длинного COVID» легочного типа.

В настоящее время основой для планирования лечения является использование принятых на данный момент руководств, относящихся к заболеваниям органа, затронутого

определенным типом пост-COVID-синдрома. Принципы обеспечения качественной помощи при «длинном COVID» включают в себя научно обоснованное обследование и лечение, непрерывность лечения, междисциплинарную реабилитацию, а также проведение дальнейших исследований и разработку соответствующих доказательных методов терапии. Целостная и методичная программа, предлагающая малоинвазивные процедуры и стратегии лечения, должна увести пациентов от высокорискованных, дорогостоящих и/или инвазивных методов лечения, преимущества которых не доказаны.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ

Необходимым элементом помощи пациентам с пост-COVID-пневмофиброзом является респираторная реабилитация, включающая в себя методики лечебной физкультуры, дыхательные упражнения, образовательные программы, изменение образа жизни, в том числе отказ от табакокурения. Реабилитация улучшает состояние функции внешнего дыхания, толерантность к физической нагрузке, качество жизни и прогноз. Тяжелые случаи пост-COVID-ЛФ, как и других интерстициальных заболеваний легких, могут потребовать длительной кислородотерапии на дому и трансплантации легких [10].

Согласно последним клиническим рекомендациям, легочная реабилитация может улучшить физическое и психологическое состояние пациентов даже в тяжелых случаях пост-COVID-ЛФ [90]. Для успешной легочной реабилитации требуются изменения в поведении пациента. Эти корректировки могут включать в себя регулярные упражнения, в том числе дыхательные, стратегии энергосбережения и обучение правильному использованию лекарств, дополнительного кислорода и соответствующего оборудования. Индивидуальная легочная реабилитация для пациентов с пост-COVID-ЛФ может увеличить мышечную силу, уменьшить одышку и утомляемость, улучшить кислородный обмен в легких и качество сна, поддержать психическое здоровье. Правильно структурированные и контролируемые физические упражнения вмешиваются в это воспалительное состояние, способствуют восстановлению антиоксидантной защиты.

Для «длинного COVID» отсутствуют проверенные и официально одобренные методы лечения и реабилитации, тем не менее

физическая реабилитация считается полезной [2]. Особое внимание следует уделить кардиореабилитации пациентов с любым типом пост-COVID-синдрома. Изменение или отмена реабилитационных упражнений показаны в следующих случаях (во время выполнения упражнений): пульс ≥ 120 ударов в минуту; систолическом артериальном давлении ≥ 180 мм рт.ст.; температуре тела $\geq 37,2$ °C; усилении респираторных симптомов и утомляемости во время физической нагрузки, которые не исчезают после отдыха; стеснении или боли в груди; затрудненном дыхании; сильном кашеле; головокружении; головной боли; нечетком зрении; учащенном сердцебиении; потливости. Профилактика физической слабости и перенапряжения и реабилитация с помощью физических упражнений требуют тщательного индивидуального подбора дозы, поскольку чрезмерные физические нагрузки могут замедлить прогресс и даже вызвать ухудшение состояния. Общее эмпирическое правило реабилитации пациентов с пост-COVID-синдромами заключается в следующем: если пациент чувствует чрезмерную усталость на следующий день после тренировки, программу необходимо отменить, чтобы не переусердствовать. Решающее значение имеют контролируемые дыхательные упражнения, тщательно подобранный темп, упражнения низкой интенсивности и снижение стресса [91].

Пациентам с пост-COVID-ЛФ рекомендуется реабилитационное лечение, основанное на физических и дыхательных упражнениях, которое обычно используется при фиброзе легких [1, 60].

- Тренировки на выносливость можно проводить с использованием велоэргометра, беговой дорожки или обычной ходьбы. Рекомендуется продолжительность тренировки 5–30 минут на сеанс с интенсивностью 50–80% максимальной. Целевым показателем обычно является 60% максимальной ЧСС с поправкой на возраст или 80% скорости ходьбы, полученной в тесте 6-минутной ходьбы (с мониторингом сатурации).
- Силовая тренировка включает в себя упражнения для рук и ног по 10 повторений каждое с частотой 1–3 занятия в неделю.
- Медленное глубокое дыхание через сжатые губы, используемое у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для лечения одышки. Ме-

ханизм действия обеспечивает положительное давление в конце выдоха, полезность заключается в контроле частоты дыхания и гипервентиляции.

- Диафрагмальное дыхание: этот метод направлен на контроль частоты дыхания, уменьшение гипервентиляции и излишней дыхательной работы.
- Расширение грудной клетки: метод может быть полезен для уменьшения ригидности грудной клетки, связанной с фиброзом легких.
- Тренировка грудных мышц (вспомогательных дыхательных мышц) может помочь снизить респираторную слабость у пациентов с фиброзом легких.

Программы легочной реабилитации, предназначенные для пациентов с интерстициальными болезнями легких, ХОБЛ и ЛФ, предусматривают их постоянное использование пациентами с пост-COVID-ЛФ за пределами острой фазы COVID-19. Тренировки с упражнениями считаются основой легочной реабилитации и проводятся не менее двух раз в неделю по 20 минут и более под наблюдением врача ЛФК. Наиболее часто используют упражнения на выносливость верхних и нижних конечностей, силовые упражнения и упражнения на растяжение/гибкость. Интенсивность тренировок определяется индивидуальными пороговыми значениями рабочих нагрузок при одновременном мониторинге ЧСС, сатурации и артериального давления. Постепенное увеличение физических нагрузок должно основываться на мониторинге симптомов и результатов обследования (КТ, функциональные легочные тесты и тест 6-минутной ходьбы) [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные респираторные осложнения COVID-19 надолго стали актуальной проблемой современной медицины. Они требуют междисциплинарного подхода, включающего пульмонологию, физическую реабилитацию и наблюдение в динамике. Научные исследования продолжают, и ежедневно появляются новые данные.

Фиброз легких — одно из наиболее опасных долгосрочных осложнений COVID-19, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Пост-COVID-ЛФ вызывает стойкие и тяжелые хронические респираторные осложнения у больных. Частота возникновения ЛФ после COVID-19 положительно коррелирует

лирует с тяжестью острой фазы заболевания. Пост-COVID-19-ЛФ приводит к снижению функции легких и качества жизни, рентгенологически характеризуется такими признаками, как ретикулярные тени, паренхиматозные полосы, структурные искажения с участками «сотового легкого» и «матового стекла», тракционные бронхоэктазы. Патогенез ЛФ после COVID-19 включает в себя сложные взаимодействия между вирус-индуцированным повреждением легких, иммунным ответом и последующими фиброзными процессами. Повышенные уровни биомаркеров воспаления и более высокие степени ретикуляции и консолидации ткани легких идентифицированы как независимые факторы риска развития пост-COVID-ЛФ. У многих выживших после COVID-19-ассоциированного ОРДС развивается фибропролиферативный ответ с накоплением фибробластов, отложением коллагена и других компонентов легочного ВКМ, интенсивность которого связана с продолжительностью острой фазы заболевания. Кроме того, повреждение легких, вызванное инвазивной ИВЛ, вносит значительный вклад в развитие пневмофиброза у пациентов, выживших после COVID-19-ассоциированного ОРДС. Клинические методы лечения основаны на антифибротических препаратах, антицитокиновой терапии и иммунодепрессантах. Схемы лечения в основном эмпирические и требуют точной оценки и оптимизации эффективности. Современные представления о механизмах действия лекарств неполны и не детализированы. Для разработки эффективной терапии необходимы дальнейшие исследования, включая долгосрочные наблюдения за выжившими пациентами и испытания новых антифибротических средств. Пост-COVID-ЛФ имеет уникальные патофизиологические особенности, отличающие его от других фиброзирующих заболеваний легких: преобладающим патогенетическим механизмом являются эндотелиальная дисфункция и сосудистые изменения, которые могут быть важными терапевтическими мишенями.

Остается без ответа множество вопросов о пост-COVID-ЛФ. Отсутствуют четкие критерии определения пост-COVID-пневмофиброза и длительности периода после острой фазы COVID-19, когда следует констатировать такое состояние. Это затрудняет отбор пациентов, у которых наличие пневмофиброза (а не продолжающихся воспалительных изменений) не вызывает сомнений, для клинических исследований, изучения патогенеза и фено-

типов, факторов риска, генетических и молекулярных маркеров, разработки программ эффективной терапии и реабилитации. Таким образом, стандартизация диагностических критериев пост-COVID-легочного фиброза остается насущной необходимостью для улучшения качества научных данных и оказания своевременной медицинской помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Duong-Quy S., Nguyen Hai C., Huynh-Anh T., Nguyen-Nhu V. Tackling pulmonary fibrosis risks in post-COVID-19: cutting-edge treatments. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(1):75–84.
2. Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med.* 2022;3(3):100552.
3. Huang Y., Pinto M.D., Borelli J.L. et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic. *Clin Nurs Res.* 2022;1(8):1390–1398.
4. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Morin L., Savale L. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1525–1534.
5. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747–758.

6. Allen R.J., Guillen-Guio B., Croot E. et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2103132.
7. Hirawat R., Jain N., Aslam Saifi M. et al. Lung fibrosis: post-COVID-19 complications and evidences. *Int Immunopharmacol.* 2023;116:109418.
8. Wang Q., Zhou Y., Jing F. et al. Effects of acute-phase COVID-19-related indicators on pulmonary fibrosis and follow-up evaluation. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):585.
9. Zheng Z., Peng F., Zhou Y. Pulmonary fibrosis: A short- or long-term sequelae of severe COVID-19? *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2023;1(2):77–83.
10. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г. Пневмофиброз после COVID-19: накопленные знания и сохраняющиеся вопросы. *PMЖ.* 2024;1:25–29.
11. Ravaglia C., Doglioni C., Chilosi M. et al. Clinical, radiological and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2102411.
12. Kamp J.C., Werlein C., Plucinski E.K.J. et al. Novel insight into pulmonary fibrosis and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):1105–1107.
13. Lee I., Kim J., Yeo Y. et al. Prognostic factors for pulmonary fibrosis following pneumonia in patients with COVID-19: a prospective study. *J Clin Med.* 2022;11(19):5913.
14. Alrajhi N.N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: an ongoing concern. *Ann Thorac Med.* 2023;18(4):173–181.
15. Lazar M., Barbu E.C., Chitu C.E. et al. Surviving COVID-19 and battling fibrosis: a retrospective cohort study across three pandemic waves. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(24):2811.
16. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C. et al. Cellular and molecular mechanism of pulmonary fibrosis post-COVID-19: focus on galectin-1. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8210–8219.
17. Liu Y.M., Zhang J., Wu J.J. et al. Strengthening pharmacotherapy research for COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *World J Clin Cases.* 2024;12(5):875–879.
18. Zhang C., Wu Z., Li J-W. et al. Discharge may not be the end of treatment: pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021;93(3):1378–1386.
19. Wei X., Qian W., Narasimhan H. et al. Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae. *Science.* 2025;387(6738):eadq2509.
20. Pi P., Zeng Z., Zeng L. et al. Molecular mechanisms of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition. *Front Pharmacol.* 2023;14:1218059.
21. Garcia G.Jr., Jeyachandran A.V., Wang Y. et al. Hippo signaling pathway activation during SARS-CoV-2 infection contributes to host antiviral response. *PLoS Biol.* 2022;20(11):e3001851.
22. Stewart C.A., Gay C.M., Ramkumar K. et al. SARS-CoV-2 infection induces EMT-like molecular changes, including ZEB1-mediated repression of the viral receptor ACE2, in lung cancer models. *bioRxiv.* 2021;28:2020.05.28.122291.
23. Walensky R.P., Walke H.T., Fauci A.S. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States — Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2021;325(11):1037–1038.
24. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):172.
25. Jonigk D., Werlein C., Lee P.D. et al. Pulmonary and systemic pathology in COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(25):429–435.
26. Золотницкая В.П., Амосова О.В., Сперанская А.А., Амосов В.И. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) после COVID-19: новое фиброзно-воспалительное заболевание? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(1):34–40.
27. Yetkin N.A., Kiraz A., Baran Ketencioglu B. et al. Are MUC5B and TERT mutations genetic risk factors for pulmonary fibrosis in individuals with severe COVID-19? *Tuberk Toraks.* 2023;71(1):34–40.
28. Zhang L., Wang Y., Wu G. et al. Macrophages: friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Res.* 2018;191:170.
29. Ma H., Wu X., Li Y., Xia Y. Research progress in the molecular mechanisms, therapeutic targets, and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:963054.
30. Allen R.J., Stockwell A., Oldham J.M., et al. Genome-wide association study across five cohorts identifies five novel loci associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2022;77(8):829–833.
31. Fadista J., Kraven L.M., Karjalainen J. et al. Shared genetic etiology between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19 severity. *EBioMedicine.* 2021;65:103277.
32. Patrucco F., Solidoro P., Gavelli F. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and post-COVID-19 lung fibrosis: links and risks. *Microorganisms.* 2023;11(4):895.
33. Корытина Г.Ф., Гибадуллин И.А., Зулкарнеев Ш.Р., и др. Анализ профиля экспрессии длинных некодирующих РНК у больных с идиопатическим и COVID-19-индуцированным легочным фиброзом. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):284–291.
34. Harker J.A., Thwaites R.S. Unravelling the interplay between respiratory disease and the immune landscape in long COVID. *Nat Immunol.* 2025;26(5):640–641.
35. Gao Y., Cai C., Adamo S. et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nat Immunol.* 2025;26(5):692–705.
36. Canderan G., Muehling L.M., Kadl A. et al. Distinct type 1 immune networks underlie the severity of restrictive lung disease after COVID-19. *Nat Immunol.* 2025;26(4):595–606.

37. Patil S.V., Gondhali G., Patil R. Post-COVID-19 lung fibrosis: study of 600 cases in tertiary care setting in India. *Eur Resp J*. 2021;59(2):PA3776.
38. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518.
39. Hong K.W., Yang J.W., Kim J.D. et al. Persistent pneumonic consolidations due to secondary organizing pneumonia in a patient recovering from COVID-19 pneumonia: a case report and literature review. *Infect Chemother*. 2023;55(1):121–127.
40. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103590.
41. Myall K.J., Mukherjee B, Castanheira AM. et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806.
42. Acat M., Yildiz Gulhan P., Oner S., Turan M.K. Comparison of pirfenidone and corticosteroid treatments at the COVID-19 pneumonia with the guide of artificial intelligence supported thoracic computed tomography. *Int J Clin Pract*. 2021;75(12):e14961.
43. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K. et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021;108:454–460.
44. Dioh W., Chabane M., Tourette C. et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):42.
45. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422.
46. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotech*. 2021;6(3):135–143.
47. Diep P.T., Chaudry M., Dixon A. et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? A review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;43(3):363–371.
48. Hatabu H., Kaye K.M., Christiani D.C. Viral infection, pulmonary fibrosis, and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(6):647–649.
49. Беляев А.Ф., Фотина О.Н., Харьковская Т.С., Кондрашова Н.М. Оценка функции внешнего дыхания пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию (COVID-19), для медицинской реабилитации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;4:37–41.
50. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). *Русский медицинский журнал*. 2022;6(7):367–375.
51. McGroder C.F., Zhang D., Choudhury M.A. et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76(12):1242–5.
52. Caruso D., Guido G., Zerunian M. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia: Six-month chest CT follow-up. *Radiology*. 2021;301(2):E396–405.
53. Cha M.J., Solomon J.J., Lee J.E. et al. Chronic lung injury after COVID-19 pneumonia: clinical, radiologic, and histopathologic perspectives. *Radiology*. 2024;310(1):e231643.
54. Tran S., Ksajikian A., Overbey J. et al. Pathophysiology of pulmonary fibrosis in the context of COVID-19 and implications for treatment: a narrative review. *Cells*. 2022;11(16):2489.
55. Han X., Chen L., Guo L. et al. Long-term radiological and pulmonary function abnormalities at 3 years after COVID-19 hospitalisation: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*. 2024;64(1):2301612.
56. Lalwani R., Taksande B. Pulmonary Function Test as a diagnostic tool for post-COVID-19 effects. *Cureus*. 2023;15(3):e36752.
57. Liu W., Feng Q., Yuan X. et al. Diagnostic value of lung function tests in long COVID: analysis of positive bronchial provocation test outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2025;11:1512658.
58. Cojocaru D.C., Mitu F., Leon M.M. et al. Beyond the acute phase: long-term impact of COVID-19 on functional capacity and prothrombotic risk — a pilot study. *Medicina*. 2023;60(1):51.
59. Patton M.J., Benson D., Robison S.W. et al. Characteristics and determinants of pulmonary long COVID. *JCI Insight*. 2024;9(7):e177518.
60. Oliveira M.R., Hoffman M., Jones A.W. et al. Effect of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, fatigue, and peripheral muscle strength in patients with post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2024;105(8):1559–1570.
61. Toh M.R., Teo Y.R., Poh L.C.R. et al. Impact of COVID infection on lung function test and quality of life. *Sci Rep*. 2023;13(1):17275.
62. Gluckman T.J., Bhav N.M., Allen L.A. et al. Writing Committee. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717–1756.
63. Duong-Quy S., Vo-Pham-Minh T., Tran-Xuan Q. et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: facts-challenges and futures: a narrative review. *Pulm Ther*. 2023;9(3):295–307.

64. Tcheroyan R., Sibblis J., Liou J., Sewatsky T. An updated review of pulmonary radiological features of acute and chronic COVID-19. *Curr Opin Pulm Med.* 2025;31(3):183–195.
65. Eizaguirre S., Sabater G., Belda S. et al. Long-term respiratory consequences of COVID-19 related pneumonia: a cohort study. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):439.
66. Котляров П.М., Солдатов Д.Г., Лагуева И.Д., Цаллагова З.С., Солодкий В.А. Макроструктура легких в отдаленный период после COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Пульмонология.* 2023;33(6):772–780.
67. Chohan A., Choudhury S., Dadhwal R. et al. Follow-up computed tomography scan in post-COVID-19 pneumonia. *World J. Radiol.* 2022;14(4):104–106.
68. Luger A.K., Sonnweber T., Gruber L. et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: the CovILD study. *Radiology.* 2022;304(2):462–470.
69. Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Кузубова Н.А. и др. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких. *Русский медицинский журнал.* 2022;6(7):360–366.
70. Han X., Chen L., Fan Y. et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology.* 2023;307(2):e222888.
71. Bocchino M., Rea G., Capitelli L. et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2023;308(1):e230535.
72. Simpson S., Hershman M., Nachiappan C.A. et al. The short and long of COVID-19. *Clin Chest Med.* 2024;45(2):383–403.
73. D'Cruz R.F., Perrin F., Birring S.S. et al. Provision of holistic care after severe COVID-19 pneumonia: anticipating clinical need and managing resources. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1175–1176.
74. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2023;78(2):191–201.
75. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. Lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444–454.
76. Yoon H.Y., Uh S.T. Post-Coronavirus Disease 2019 pulmonary fibrosis: wait or needs intervention. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2022;85(4):320–331.
77. Lissan S., Tesar T., Tisonova J. et al. Pharmacological approaches to pulmonary fibrosis after COVID-19. *Front Pharmacol.* 2023;14:1143158.
78. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(13):4872–4880.
79. Chen L., Qu J., Kalyani F.S. et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(3):142.
80. Sadeghdoust M., Aligolighasemabadi F., Dehesh T. et al. The Effects of statins on respiratory symptoms and pulmonary fibrosis in COVID-19 patients with diabetes mellitus: a longitudinal multicenter study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2023;71(1):8.
81. Londres H.D., Armada J.J., Martínez A.H. et al. Blocking EGFR with nimotuzumab: a novel strategy for COVID-19 treatment. *Immunotherapy.* 2022;14(7):521–530.
82. Choudhary R., Kumar A., Ali O., Pervez A. Effectiveness and safety of pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in COVID-19-induced severe pneumonia: An Interventional Study. *Cureus.* 2022;14(9):e29435.
83. Sansores R.H., Ramírez-Venegas A., Montiel-Lopez F. et al. Prolonged-release pirfenidone in patients with pulmonary fibrosis as a phenotype of post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia. Safety and efficacy. *Respir Med.* 2023;217:107362.
84. Jena A., Aggarwal T., Mitra S., Singh A.K. Nintedanib-induced liver injury: Not every liver injury is virus or vaccine-induced in the era of COVID-19. *Liver Int.* 2022;42(5):1210–1211.
85. Cojocaru E., Cojocaru T., Pinzariu G.M. et al. Perspectives on post-COVID-19 pulmonary fibrosis treatment. *J Pers Med.* 2023;14(1):51.
86. Qin L., Liu N., Bao C.M. et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases — the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(2):268–287.
87. Mohamed R.H., Abdel Hay N.H., Fawzy N.M. et al. Targeting mevalonate pathway by zoledronate ameliorated pulmonary fibrosis in a rat model: promising therapy against post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2024;38(4):703–717.
88. Duong-Quy S., Huynh-Truong-Anh D., Nguyen-Thi-Kim T. et al. Predictive factors of mortality in patients with severe COVID-19 treated in the intensive care unit: a single-center study in Vietnam. *Pulm Ther.* 2023;9(3):377–394.
89. Bazdyrev E., Panova M., Brachs M. et al. Efficacy and safety of Treamid in the rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Transl Med.* 2022;20(1):506.
90. Visca D., Centis R., Pontali E. et al. Clinical standards for diagnosis, treatment and prevention of post-COVID-19 lung disease. *Int J Tuberc Lung Disease.* 2023;27(10):729–741.
91. Sierpina V.S., Seashore J., Kamprath S. Kusm-W. Medical Practice Association. Post-Covid Syndrome. In: *Conn's Current Therapy 2022.* Ed. by R.D. Kellerman, D. Rakel. Elsevier Health Sciences; 2021:644–650.

REFERENCES

- Duong-Quy S., Nguyen Hai C., Huynh-Anh T., Nguyen-Nhu V. Tackling pulmonary fibrosis risks in post-COVID-19: cutting-edge treatments. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(1):75–84.
- Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med.* 2022;3(3):100552.
- Huang Y., Pinto M.D., Borelli J.L. et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic. *Clin Nurs Res.* 2022;1(8):1390–1398.
- Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Morin L., Savale L. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1525–1534.
- Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747–758.
- Allen R.J., Guillen-Guio B., Croot E. et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2103132.
- Hirawat R., Jain N., Aslam Saifi M. et al. Lung fibrosis: post-COVID-19 complications and evidences. *Int Immunopharmacol.* 2023;116:109418.
- Wang Q., Zhou Y., Jing F. et al. Effects of acute-phase COVID-19-related indicators on pulmonary fibrosis and follow-up evaluation. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):585.
- Zheng Z., Peng F., Zhou Y. Pulmonary fibrosis: A short- or long-term sequelae of severe COVID-19? *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2023;1(2):77–83.
- Titova O. N., Kuzubova N. A., Kozyrev A. G. Pneumofibrosis after COVID-19: accumulated knowledge and remaining questions. *RMJ.* 2024;1:25–29. (In Russian).
- Ravaglia C., Doglioni C., Chilosi M. et al. Clinical, radiological and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2102411.
- Kamp J.C., Werlein C., Plucinski E.K.J. et al. Novel insight into pulmonary fibrosis and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):1105–1107.
- Lee I., Kim J., Yeo Y. et al. Prognostic factors for pulmonary fibrosis following pneumonia in patients with COVID-19: a prospective study. *J Clin Med.* 2022;11(19):5913.
- Alrajhi N.N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: an ongoing concern. *Ann Thorac Med.* 2023;18(4):173–181.
- Lazar M., Barbu E.C., Chitu C.E. et al. Surviving COVID-19 and fighting fibrosis: a retrospective cohort study across three pandemic waves. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(24):2811.
- Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C. et al. Cellular and molecular mechanism of pulmonary fibrosis post-COVID-19: focus on galectin-1. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8210–8219.
- Liu Y.M., Zhang J., Wu J.J. et al. Strengthening pharmacotherapy research for COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *World J Clinical Cases.* 2024;12(5):875–879.
- Zhang C., Wu Z., Li J-W. et al. Discharge may not be the end of treatment: pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1378–1386.
- Wei X., Qian W., Narasimhan H. et al. Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae. *Science.* 2025;387(6738):eadq2509.
- Pi P., Zeng Z., Zeng L. et al. Molecular mechanisms of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition. *Front Pharmacol.* 2023;14:1218059.
- Garcia G. Jr, Jeyachandran A. V., Wang Y. et al. Hippo signaling pathway activation during SARS-CoV-2 infection contributes to host antiviral response. *PLoS Biol.* 2022;20(11):e3001851.
- Stewart C.A., Gay C.M., Ramkumar K. et al., SARS-CoV-2 infection induces EMT-like molecular changes, including ZEB1-mediated repression of the viral receptor ACE2, in lung cancer models. *bioRxiv.* 2021;28:2020.05.28.122291.
- Walensky R.P., Walke H.T., Fauci A.S. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States — Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2021;325(11):1037–1038.
- Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):172.
- Jonigk D., Werlein C., Lee P.D. et al. Pulmonary and systemic pathology in COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(25):429–435.
- Zolotnitskaya V.P., Amosova O.V., Speranskaya A.A., Amosov V.I. Interstitial lung disease (ILD) after COVID-19: a new fibro-inflammatory disease? Regional circulation and microcirculation. 2023;22(1):34–40. (In Russian).
- Yetkin N.A., Kiraz A., Baran Ketencioğlu B. et al. Are MUC5B and TERT mutations genetic risk factors for pulmonary fibrosis in individuals with severe COVID-19? *Tuberk Toraks.* 2023;71(1):34–40.
- Zhang L., Wang Y., Wu G. et al. Macrophages: friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Res.* 2018;19:170.
- Ma H., Wu X., Li Y., Xia Y. Research progress in the molecular mechanisms, therapeutic targets, and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:963054.
- Allen R.J., Stockwell A., Oldham J.M. et al. Genome-wide association study across five cohorts identifies five novel loci associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2022;77(8):829–833.

31. Fadista J., Kraven L.M., Karjalainen J. et al. Shared genetic etiology between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19 severity. *EBioMedicine*. 2021;65:103277.
32. Patrucco F., Solidoro P., Gavelli F. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and post-COVID-19 lung fibrosis: links and risks. *Microorganisms*. 2023;11(4):895.
33. Korytina G.F., Gibadullin I.A., Zulkarneev Sh.R. et al. Analysis of the expression profile of long non-coding RNAs in patients with idiopathic and COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):284–291.
34. Harker J.A., Thwaites R.S. Unravelling the interplay between respiratory disease and the immune landscape in long COVID. *Nat Immunol*. 2025;26(5):640–641.
35. Gao Y., Cai C., Adamo S. et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nat Immunol*. 2025;26(5):692–705. (In Russian).
36. Canderan G., Muehling L.M., Kadl A. et al. Distinct type 1 immune networks underlie the severity of restrictive lung disease after COVID-19. *Nat Immunol*. 2025;26(4):595–606.
37. Patil S.V., Gondhali G., Patil R. Post-COVID-19 fibro lungsis: study of 600 cases in tertiary care setting in India. *Eur Resp J*. 2021;59(2):PA3776.
38. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518.
39. Hong K.W., Yang J.W., Kim J.D. et al. Persistent pneumonic consolidations due to secondary organizing pneumonia in a patient recovering from COVID-19 pneumonia: a case report and literature review. *Infect Chemother*. 2023;55(1):121–127.
40. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103590.
41. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira AM. et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806.
42. Acat M., Yildiz Gulhan P., Oner S., Turan M.K. Comparison of pirfenidone and corticosteroid treatments at the COVID-19 pneumonia with the guide of artificial intelligence supported thoracic computed tomography. *Int J Clin Pract*. 2021;75(12):e14961.
43. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K. et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021;108:454–460.
44. Dioh W., Chabane M., Tourette C. et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):42.
45. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422.
46. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotech*. 2021;6(3):135–143.
47. Diep P.T., Chaudry M., Dixon A. et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? A review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;43(3):363–371.
48. Hatabu H., Kaye K.M., Christiani D.C. Viral infection, pulmonary fibrosis, and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(6):647–649.
49. Belyaev A.F., Fotina O.N., Kharkovskaya T.S., Kondrashova N.M. Evaluation of external respiratory function of patients who have had coronavirus pneumonia (COVID-19) for medical rehabilitation. *Pacific Medical Journal*. 2023;4:37–41. (In Russian).
50. Bilichenko T.N. Post-COVID syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (review of studies). *Russian Medical Journal*. 2022;6(7):367–375. (In Russian).
51. McGroder C.F., Zhang D., Choudhury M.A. et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76(12):1242–5.
52. Caruso D., Guido G., Zerunian M. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia: Six-month chest CT follow-up. *Radiology*. 2021;301(2):E396–405.
53. Cha M.J., Solomon J.J., Lee J.E. et al. Chronic lung after injury COVID-19 pneumonia: clinical, radiologic, and histopathologic perspectives. *Radiology*. 2024;310(1):e231643.
54. Tran S., Ksajikian A., Overbey J. et al. Pathophysiology of pulmonary fibrosis in the context of COVID-19 and implications for treatment: a narrative review. *Cells*. 2022;11(16):2489.
55. Han X., Chen L., Guo L. et al. Long-term radiological and pulmonary function abnormalities at 3 years after COVID-19 hospitalization: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*. 2024;64(1):2301612.
56. Lalwani R., Taksande B. Pulmonary Function Test as a diagnostic tool for post-COVID-19 effects. *Cureus*. 2023;15(3):e36752.
57. Liu W., Feng Q., Yuan X. et al. Diagnostic value of lung function tests in long COVID: analysis of positive bronchial provocation test outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2025;11:1512658.
58. Cojocaru D.C., Mitu F., Leon M.M. et al. Beyond the acute phase: long-term impact of COVID-19 on functional capacity and prothrombotic risk — a pilot study. *Medicina*. 2023;60(1):51.

59. Patton M.J., Benson D., Robison S.W. et al. Characteristics and determinants of pulmonary long COVID. *JCI Insight*. 2024;9(7):e177518.
60. Oliveira M.R., Hoffman M., Jones A.W. et al. Effect of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, fatigue, and peripheral muscle strength in patients with post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2024;105(8):1559–1570.
61. Toh M.R., Teo Y.R., Poh L.C.R. et al. Impact of COVID infection on lung function test and quality of life. *Sci Rep*. 2023;13(1):17275.
62. Gluckman T.J., Bhavé N.M., Allen L.A. et al. Writing Committee. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717–1756.
63. Duong-Quy S., Vo-Pham-Minh T., Tran-Xuan Q. et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: facts-challenges and futures: a narrative review. *Pulm Ther*. 2023;9(3):295–307.
64. Tcheroyan R., Sibblis J., Liou J., Sewatsky T. An updated review of pulmonary radiological features of acute and chronic COVID-19. *Curr Opin Pulm Med*. 2025;31(3):183–195.
65. Eizaguirre S., Sabater G., Belda S. et al. Long-term respiratory consequences of COVID-19 related pneumonia: a cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):439.
66. Kotlyarov P.M., Soldatov D.G., Lagkueva I.D., Tsallagova Z.S., Solodkiy V.A. Lung macrostructure in the late period after COVID-19-associated pneumonia according to multislice computed tomography data. *Pulmonology*. 2023;33(6):772–780. (In Russian).
67. Chohan A., Choudhury S., Dadhwal R. et al. Follow-up computed tomography scan in post-COVID-19 pneumonia. *World J. Radiol*. 2022;14(4):104–106.
68. Luger A.K., Sonnweber T., Gruber L. et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: the CovILD study. *Radiology*. 2022;304(2):462–470.
69. Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., Kuzubova N.A. et al. Long-term consequences of COVID-19 in patients according to functional radiological studies of the lungs. *Russian Medical Journal*. 2022;6(7):360–366. (In Russian).
70. Han X., Chen L., Fan Y. et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology*. 2023;307(2):e222888.
71. Bocchino M., Rea G., Capitelli L. et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2023;308(1):e230535.
72. Simpson S., Hershman M., Nachiappan C.A. et al. The short and long of COVID-19. *Clin Chest Med*. 2024;45(2):383–403.
73. D'Cruz R.F., Perrin F., Birring S.S. et al. Provision of holistic care after severe COVID-19 pneumonia: anticipating clinical need and managing resources. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1175–1176.
74. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalization for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;78(2):191–201.
75. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. Lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology*. 2022;303(2):444–454.
76. Yoon H.Y., Uh S.T. Post-Coronavirus Disease 2019 pulmonary fibrosis: wait or needs intervention. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(4):320–331.
77. Lassan S., Tesar T., Tisonova J. et al. Pharmacological approaches to pulmonary fibrosis after COVID-19. *Front Pharmacol*. 2023;14:1143158.
78. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(13):4872–4880.
79. Chen L., Qu J., Kalyani F.S. et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(3):142.
80. Sadeghdoust M., Aligolighasemabadi F., Dehesh T. et al. The Effects of statins on respiratory symptoms and pulmonary fibrosis in COVID-19 patients with diabetes mellitus: a longitudinal multicenter study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2023;71(1):8.
81. Londres H.D., Armada J.J., Martínez A.H. et al. Blocking EGFR with nimotuzumab: a novel strategy for COVID-19 treatment. *Immunotherapeutics*. 2022;14(7):521–530.
82. Choudhary R., Kumar A., Ali O., Pervez A. Effectiveness and safety of pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in COVID-19-induced severe pneumonia: An Interventional Study. *Cureus*. 2022;14(9):e29435.
83. Sansores R.H., Ramírez-Venegas A., Montiel-Lopez F. et al. Extended-release pirfenidone in patients with pulmonary fibrosis as a phenotype of post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia. Safety and efficacy. *Respir Med*. 2023;217:107362.
84. Jena A., Aggarwal T., Mitra S., Singh A.K. Nintedanib-induced liver injury: Not every liver injury is virus or vaccine-induced in the era of COVID-19. *Liver Int*. 2022;42(5):1210–1211.
85. Cojocaru E., Cojocaru T., Pinzariu G.M. et al. Perspectives on post-COVID-19 pulmonary fibrosis treatment. *J Pers Med*. 2023;14(1):51.
86. Qin L., Liu N., Bao C.M. et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases — the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(2):268–287.
87. Mohamed R.H., Abdel Hay N.H., Fawzy N.M. et al. Targeting mevalonate pathway by zoledronate ameliorated

- pulmonary fibrosis in a rat model: promising therapy against post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2024;38(4):703–717.
88. Duong-Quy S., Huynh-Truong-Anh D., Nguyen-Thi-Kim T. et al. Predictive factors of mortality in patients with severe COVID-19 treated in the intensive care unit: a single-center study in Vietnam. *Pulm Ther.* 2023;9(3):377–394.
89. Bazdyrev E., Panova M., Brachs M. et al. Efficacy and safety of Treamid in the rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Transl Med.* 2022;20(1):506.
90. Visca D., Centis R., Pontali E. et al. Clinical standards for diagnosis, treatment and prevention of post-COVID-19 lung disease. *Int J Tuberc Lung Disease.* 2023;27(10):729–741.
91. Sierpina V.S., Seashore J., Kamprath S. Kusm-W Medical Practice Association. Post-Covid Syndrome. In: *Conn's Current Therapy 2022*. Ed. by R.D. Kellerman, D. Rakel. Elsevier Health Sciences; 2021:644–650.

УДК 616.21-008.6-002+579.67-084+615.281.9
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.18.19.002>

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ. ЧАСТЬ 1

© Анатолий Ильич Хавкин^{1, 2}, Евгения Владимировна Шрайнер^{3, 4, 5, 6},
Кирилл Михайлович Николайчук^{3, 7}, Ксения Михайловна Ставрияни⁸,
Полина Яновна Платонова³, Мария Федоровна Новикова³, Артем Сергеевич Тумас³,
Екатерина Евгеньевна Вергунова³, Дмитрий Алексеевич Лукичев³,
Данил Алексеевич Сергеев³

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

⁵ ООО «Центр новых медицинских технологий», 630048, г. Новосибирск, ул. Титова, д. 7, Российская Федерация

⁶ ООО «ЭС.ЛАБ ФАРМ» ("Soloways"), 630099, г. Новосибирск, ул. Трудовая, д. 3, Российская Федерация

⁷ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9, Российская Федерация

⁸ Консультативно-диагностическая поликлиника № 2, 630090, г. Новосибирск, Морской пр., д. 25, Российская Федерация

Контактная информация: Кирилл Михайлович Николайчук — младший научный сотрудник лаборатории ингибиторов вирусных протеаз Новосибирского института органической химии Сибирского отделения РАН; ординатор-невролог 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>

Для цитирования: Хавкин А.И., Шрайнер Е.В., Николайчук К.М., Ставрияни К.М., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А. Микробиота носовой полости. Часть 1. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):33–55. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.18.19.002>.

Поступила: 21.07.2025

Одобрена: 26.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. В представленном обзоре освещаются анализ качественного и количественного состава микробиоты носовой полости, детерминанты ее диверсификации и модификации под воздействием внутренних и внешних факторов, а также реакция на терапевтические интервенции и иммунопрофилактику. Изложены ключевые эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на микробный пейзаж, в том числе генетические маркеры, особенности анатомии верхних дыхательных путей, экологические условия и социокультурные аспекты. Особое внимание уделено последствиям применения антибактериальной терапии, интраназальных глюкокортикостероидов, методик промывания носа и хирургических вмешательств на состав микробиоты. Подчеркивается значимость изучения микробиоты для разработки новаторских подходов к профилактике и лечению заболеваний респираторного тракта, исходя из понимания ее регуляторного воздействия на иммунный ответ, и межвидовых взаимодействий внутри микробного сообщества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, верхние дыхательные пути, носовая полость, профиль микробиоты, качественный состав, количественный состав, определяющие микробиоту факторы

MICROBIOTA OF THE NASAL CAVITY. PART 1

© Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Evgenia V. Shrayner^{3, 4, 5, 6}, Kirill M. Nikolaychuk^{3, 7},
Ksenia M. Stavriyani⁸, Polina Ya. Platonova³, Maria F. Novikova³, Artem S. Tumas³,
Ekaterina E. Vergunova³, Dmitry A. Lukichev³, Danil A. Sergeev³

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 Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8 Akademika Latysheva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁵ LLC "Center for New Medical Technologies", 7 Titova str., Novosibirsk, 630045, Russian Federation

⁶ LLC "S.LAB PHARM" ("Soloways"), 3 Trudovaya str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

⁷ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 9 Akademika Latysheva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁸ Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 2, 25 Morskoy ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Contact information: Kirill M. Nikolaychuk — Junior Researcher of the laboratory of viral protease inhibitors of the Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, first-year resident neurologist of the center for postgraduate medical education of the Institute of Medicine and Medical Technologies of the Novosibirsk State University. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>

For citation: Khavkin A.I., Shrayner E.V., Nikolaychuk K.M., Stavriyani K.M., Platonova P.Ya., Novikova M.F., Tumas A.S., Vergunova E.E., Lukichev D.A., Sergeev D.A. Microbiota of the nasal cavity. Part 1. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):33–55. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.18.19.002>.

Received: 21.07.2025

Revised: 26.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. This review analyses the qualitative and quantitative composition of the nasal cavity microbiota, the determinants of its diversification and modification under the influence of internal and external factors, and its response to therapeutic interventions and immunoprophylaxis. Key endogenous and exogenous factors influencing the microbial landscape are outlined, including genetic markers, peculiarities of upper respiratory tract anatomy, environmental conditions and socio-cultural aspects. Special attention is paid to the effects of antibiotic therapy, intranasal corticosteroids, nasal lavage techniques and surgical interventions on the microbiota composition. The significance of microbiota study for the development of innovative approaches to the prevention and treatment of respiratory tract diseases is emphasised, based on the understanding of its regulatory impact on the immune response and interspecific interactions within the microbial community.

KEYWORDS: microbiota, upper respiratory tract, nasal cavity, microbiota profile, qualitative composition, quantitative composition, factors determining microbiota

ВВЕДЕНИЕ

В современных медико-биологических исследованиях особое внимание уделяется изучению микробиоты человека, представляющей собой сложную экосистему микроорганизмов, населяющих различные анатомические ниши организма. Микробиота верхних дыхательных путей (ВДП), в частности носовой полости, является одним из наиболее значимых компонентов микробиома, играющего важную роль в поддержании здоровья и развитии различных патологических процессов. Носовая полость, как входные ворота респи-

раторной системы, подвергается воздействию множества эндогенных и экзогенных факторов, оказывающих влияние на качественный и количественный состав микробиоты. Важность данной темы обусловлена увеличивающимся объемом данных о взаимосвязи микробиоты ВДП с развитием респираторных заболеваний, аллергии, аутоиммунных процессов и даже влиянием на эффективность вакцинации [1, 2].

Формирование и поддержание баланса микробиоты ВДП определяются множеством факторов, начиная от генетических особенностей хозяина и заканчивая внешними условиями его существования. Генетические факто-

ры, включая полиморфизмы генов иммунной системы, определяют специфику взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом, способствуя формированию уникального микробного профиля. Анатомо-функциональные особенности ВДП создают определенные условия для колонизации и взаимодействия микроорганизмов. Вместе с тем экзогенные факторы, такие как способ вскармливания, качество окружающей среды, вредные привычки, взаимодействие с животными, социально-экономические условия, влияние терапевтических мероприятий и вакцинация, вносят существенные коррективы в качественно-количественные параметры микробиоты [2, 3].

Понимание механизмов взаимодействия микробиоты с организмом хозяина, а также факторов, влияющих на ее состав, открывает новые перспективы для разработки методов профилактики и лечения многих заболеваний. Исследования микробиоты ВДП позволяют не только глубже понять механизмы развития респираторных и других ассоциированных патологий, но и разрабатывать новые подходы к терапии, основанные на модуляции микробиоты. В этом контексте важно систематизировать знания о качественно-количественном составе микробиоты, а также о влиянии различных факторов на микробиоту ВДП.

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Состав микробиоты у детей. В детстве микробиота носовой полости находится в крайне динамичном состоянии, она постоянно изменяется (наиболее активно данный процесс протекает до 1 года) под воздействием большого числа факторов [1, 2]. Итогом такого процесса будет формирование микробиоты, характерной для взрослых людей [2]. Согласно данным современных исследований, микробиота носовой полости детей в основном представлена такими родами, как *Moraxella* (семейство *Moraxellaceae*, тип *Proteobacteria*), *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, тип *Firmicutes*), *Haemophilus* (семейство *Pasteurellaceae*, тип *Proteobacteria*), *Staphylococcus* (семейство *Staphylococcaceae*, тип *Firmicutes*) и *Corynebacterium* (семейство *Corynebacteriaceae*, тип *Actinobacteria*), а также *Dolosigranulum* (семейство *Carnobacteriaceae*, тип *Firmicutes*) и рядом других родов [2]. В целом у детей можно выделить 4 профиля микробиоты носовой полости, каждый из которых преимущественно включает один или два из упомянутых родов [2].

Изучение микробиоты младенцев из западноевропейских стран, от рождения до 6 месяцев, выявило быстрое формирование микробного сообщества, обогащенного *Streptococcus*, уже через 24 часа после рождения, с последующим развитием уникальной микробиоты носа к первой неделе жизни [2]. В другом исследовании, проведенном в США, было установлено, что относительное содержание *Lactobacillus* и *Propionibacterium* уменьшается, а *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* увеличивается в течение первых 6 недель жизни ребенка [3]. В целом у детей до 1,5 месяцев преобладают такие бактерии, как *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp. В возрасте от 1,5 до 6 месяцев начинают обнаруживаться *M. catarrhalis*, *Dolosigranulum* spp., *Corynebacterium* spp., а с 6-го месяца выявляются *Staphylococcus aureus*. Ко второму году жизни в полости носа ребенка формируется комменсальная микробиота, которая включает следующие виды — *Moraxella* spp., *Dolosigranulum* spp., *Corynebacterium* spp., *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp.

У детей в возрасте 3–4 лет микробиота характеризуется минимальным уровнем колонизации, сопровождающимся ограниченным спектром видового разнообразия. В данном возрасте у детей преимущественно выявляется следующая бактериальная флора [5].

- Тип *Actinomycetota*: род *Streptomyces*, род *Nocardia* (вид *Nocardia asteroides*), род *Rhodococcus*, род *Corynebacterium* (вид *Corineform* CDC-group XX), род *Bifidobacterium*, род *Propionibacterium* (вид *Propionibacterium acnes*, вид *Propionibacterium jensenii*), род *Actinomyces* (вид *Actinomycetes 10Me14*, вид *Actinomyces viscosus*), род *Pseudonocardia*.
- Тип *Firmicutes*: род *Streptococcus* (вид *Streptococcus mutans*), род *Bacillus* (вид *Bacillus megaterium*), род *Staphylococcus*, род *Clostridium* (вид *Clostridium propionicum*, вид *Clostridium difficile*, вид *Clostridium coccoides*, вид *Clostridium perfringens*, вид *Clostridium subterminale*), род *Lactobacillus*, род *Eubacterium*, род *Ruminococcus*, род *Peptostreptococcus* (вид *Peptostreptococcus anaerobius*), род *Enterococcus*.
- Тип *Pseudomonadota*: род *Moraxella* (вид *Moraxella catarrhalis*), род *Pseudomonas* (вид *Pseudomonas aeruginosa*), род *Stenotrophomonas* (вид *Stenotrophomonas maltophilia*), род *Alcaligenes*.
- Тип *Bacteroidota*: род *Prevotella*.

Микобиота в данном возрасте в основном представлена такими грибами, как *Candida*. Виром детей от 3 до 4 лет у 64% испытуемых включал вирус *Herpes* и вирус Эпштейна–Барр, однако последний выявлялся лишь у 40% испытуемых [4].

У детей в возрасте 5–7 лет качественный состав связан с развитием адаптивного звена иммунной системы, а именно спецификой активности миндалин [5, 6]. В данном возрасте у детей преимущественно выявляется следующая бактериальная флора.

- Тип *Actinomycetota*: род *Corynebacterium* (вид *Corineform* CDC-group XX), род *Propionibacterium*, род *Streptomyces*, род *Actinomyces* (*Actinomyces viscosus*), род *Pseudonocardia*.
- Тип *Firmicutes*: род *Staphylococcus*, род *Streptococcus*, род *Ruminococcus*, род *Peptostreptococcus* (вид *Peptostreptococcus anaerobius*), род *Lactobacillus*, род *Clostridium* (вид *Clostridium subterminale*, вид *Clostridium perfringens*, *Clostridium propionicum*), род *Eubacterium*.
- Тип *Pseudomonadota*: род *Moraxella*, род *Neisseria*.
- Тип *Bacteroidota*: род *Prevotella*.

Микобиота представлена такими грибами, как *Candida*, *Subterminale* и др. Виром детей данного возраста включает вирус *Herpes* [4].

Для детей в возрасте 8–12 лет характерно большое видовое разнообразие микробиоты при сравнительно низкой их численности, то есть качественные характеристики максимальные, а количественные минимальные. В данном возрасте у детей преимущественно выявляется следующая бактериальная флора [4].

- Тип *Actinomycetota*: род *Corynebacterium*, род *Actinomyces* (*Actinomyces viscosus*), род *Propionibacterium* (вид *Propionibacterium jensenii*, вид *Propionibacterium acnes*), род *Rhodococcus*, род *Nocardia* (вид *Nocardia asteroides*), род *Streptomyces*.
- Тип *Firmicutes*: род *Streptococcus*, род *Staphylococcus*, род *Clostridium* (вид *Clostridium coccoides*, вид *Clostridium perfringens*, вид *Clostridium subterminale*, *Clostridium propionicum*), род *Peptostreptococcus*, род *Pseudonocardia*, род *Ruminococcus*, род *Eubacterium*, род *Lactobacillus*, род *Bacillus* (вид *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*), род *Peptostreptococcus* (вид *Peptostreptococcus anaerobius*), род *Enterococcus*, род *Selenomonas*.

- Тип *Pseudomonadota*: род *Stenotrophomonas* (вид *Stenotrophomonas maltophilia*), род *Alcaligenes*, род *Moraxella*, род *Neisseria*.

- Тип *Bacteroidota*: род *Prevotella*.

Микобиота детей в возрасте 8–12 лет представлена такими грибами, как *Candida* [4].

При достижении пубертатного периода в носовой полости ребенка преобладают такие бактерии, как *Proteobacteria* (*Cutibacterium*, *Moraxella*, *Haemophilus* и *Neisseria*) и *Firmicutes* (*Streptococcus*, *Dolosigranulum*, *Gemella* и *Granulicatella*).

Дополнительно к вышеизложенному существуют работы, которые указывают на то, что виром носовой полости детей может включать такие вирусы, как *rhinovirus*, *bocavirus*, *polyomaviruses*, *adenovirus*, *coronavirus* [7]. Структура археома мало изучена и требует дальнейшего исследования.

К достижению ребенком 18-летнего возраста на лидирующие позиции выходит *Actinomycetota* (*Corynebacterium*, *Propionibacterium* и др.) [2].

Состав микробиоты у взрослых. К 18 годам формируется устойчивая микробиота носовой полости, которая в физиологических условиях практически не меняется до старости. Важно понимать, что у взрослого человека микробиота носовой полости, полости рта и глотки на уровне типов бактерий практически не отличается, однако на уровне семейств и родов разница фиксируется очевидная [8].

В целом у взрослых людей в носовой полости (структура от преддверия носа до носоглотки, включая ее) в основном распространены следующие типы бактерий: *Actinobacteria* (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*/*Cutibacterium*, *Turicella*), *Firmicutes* (*Dolosigranulum*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*), *Proteobacteria* (*Moraxella*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium*) [1, 2]. В возрасте 40–65 лет микробиота носовой полости в основном представлена *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella* (тип *Bacillota*), *Cutibacterium* и *Corynebacterium*. Важно понимать, что в зависимости от отдела носовой полости качественный состав микробиоты будет несколько отличаться.

В преддверии полости носа у взрослых людей наиболее массовыми типами бактерий являются *Actinobacteria* и *Firmicutes*, при этом содержание типа *Proteobacteria* — минимально [8]. Если говорить о более низких таксономических единицах, то в преддверии носа у взрослых людей преобладают липофильные бактерии *Staphylococcus*,

Cutibacterium и *Corynebacterium*, в небольшом количестве встречаются *Bacteroidetes*. Также существуют данные о том, что в состав микробиоты преддверия полости носа входят в значимых количествах такие бактерии, как *Propionibacterium* и *Moraxella*.

Непосредственно носовая полость взрослого человека преимущественно заселена *Actinomycetota* (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*/*Cutibacterium*), *Firmicutes* и в минимальном количестве *Proteobacteria*, также могут присутствовать бактерии рода *Peptoniphilus* (тип *Bacillota*) и комменсальные патобионты — *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [9, 10].

Гайморовы пазухи характеризуются наличием *Lactobacillales* (*Lactobacillus sakei*), *Carnobacterium alterfunditum*, *Enterococcus mundtii* и *Pediococcus pentosaceus*, а клиновидные и решетчатые пазухи — *Cutibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis* [9].

Носоглотку населяют в основном такие бактерии, как *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, притом *Fusobacterium* характерны только для носоглотки и не встречаются в носовой полости [9, 11]. Стоит также учитывать, что микробиота носоглотки содержит большее число условных патогенов в сравнении с остальными отделами [8].

В целом на сегодняшний день существует теория о том, что сино-назальная микробиота может быть разделена на три типа: с преобладанием *Corynebacterium* (54,14%), с преобладанием *Staphylococcus* (28,54%) и тип микробиоты без явного преобладания *Corynebacterium* или *Staphylococcus*, однако включающий в значимых долях *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella* и *Pseudomonas*. Первый тип микробиоты наиболее характерен для Австралии и Азии, несколько реже он выявлялся в Америке. Второй тип наиболее присущ Европе. Третий тип имел наименьшее распространение во всех частях света [8].

Стоит добавить, что согласно информации, полученной в современных исследованиях, микробиота носовой полости может начать свое преобразование в 40 лет. При этом оно будет выражаться в сдвиге качественного баланса в сторону родов *Cutibacterium*/*Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [8].

Археом непосредственно носовой полости является наиболее густо заселенным участком тела человека археями [9]. В одной ра-

боте основными представителями археев в носовой полости взрослого человека определены метаногенные археи — *Methanosphaera*, *Methanobrevibacter* и аммоний-окислители *Nitrososphaera* [12]. В другой работе было показано, что в носовой полости человека, дополнительно к указанным ранее, присутствуют следующие археи — *Thaumarchaeota* и *Woesearchaeota* [12].

Виром носовой полости взрослых людей представлен респираторными вирусами (*rhinovirus*, *bocavirus*, *polyomaviruses*, *adenovirus*, *coronavirus*), семейством вирусов *Anelloviridae* [7, 13]. Учитывая строго паразитарную природу взаимоотношений между вирусами и человеческим организмом, становится очевидным, что вирусы не могут считаться постоянными компонентами микробиоценозов. В этом контексте их роль ограничивается лишь временным влиянием на состав микробиомов слизистых оболочек ВДП. В то же время вирусы, поражающие бактерии, известные как бактериофаги, представляют собой значительный интерес. Они могут не только служить инструментами для коррекции микробиоценоза, включая влияние через профаги [14], но и выступать в роли индикаторов или модуляторов деятельности микробных сообществ [15]. Этот аспект, касающийся роли фагов и профагов в управлении микробными популяциями, до сих пор недостаточно оценен с точки зрения понимания динамики микробных экосистем. В данном контексте важность исследования вирусов, особенно бактериофагов, становится еще более значимой. Их способность взаимодействовать с микробными сообществами, изменяя их структуру и функции, открывает новые перспективы для науки о микробиомах. Эти вирусы могут быть использованы как для непосредственного контроля состава микробных сообществ, так и для глубокого анализа механизмов их регуляции. Таким образом, бактериофаги и профаги занимают ключевое место в изучении микробных экосистем, предоставляя уникальные возможности для разработки новых подходов к управлению микробиоценозами.

Микобиота верхних дыхательных путей включает такие виды, как *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Candida* spp., *Yeast* spp., *Alternaria* spp. и др. [16].

Дополнительно стоит отметить, что в количественном выражении микробиота носовой полости у взрослых людей содержит порядка 10^4 микроорганизмов [17].

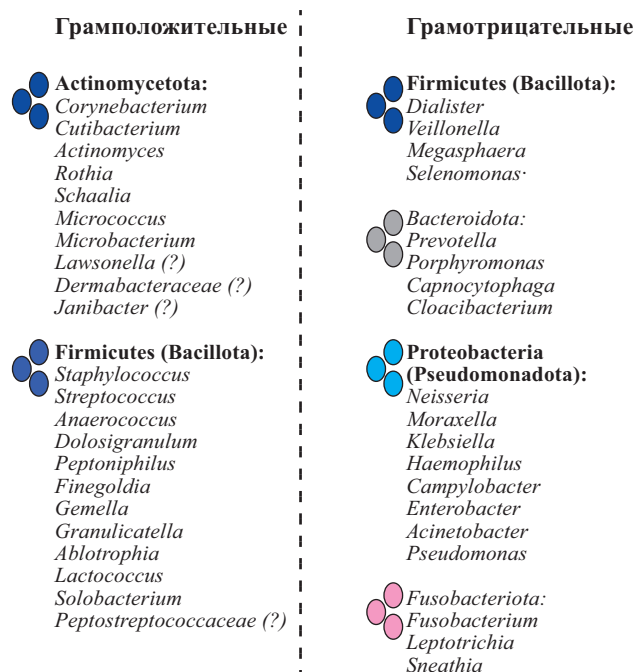


Рис. 1. Распределение микробиоты носовой полости у взрослых по Грамму (рисунок составлен К.М. Николайчуком)

Fig. 1. Distribution of nasal microbiota in adults according to the Gram classification (figure compiled by K.M. Nikolaychuk)

Состав микробиоты у пожилых людей.

После 65 лет синоназальная микробиота начинает претерпевать изменения, деградируют ее качественные и количественные характеристики, а состав начинает приближаться к профилю микробиоты полости рта и глотки [8].

Существенный вклад в понимание этого аспекта вносит исследование, проведенное среди жителей канадских домов престарелых, в возрастном диапазоне от 68 до 96 лет, средний возраст которых составил 80 лет. Результаты данного исследования показали, что микробиота ноздрей приобретает характеристики, схожие с орофарингеальной микробиотой, преимущественно за счет увеличения численности не пневмококковых стрептококков. Это наблюдение свидетельствует о потенциальной перестройке микробиоты носовой полости у пожилых людей, что сопровождается снижением микробного разнообразия в ВДП [7].

В финском исследовании, сравнивавшем микробиоту полости носа у пациентов с болезнью Паркинсона и здоровых лиц, соответствующих по возрасту и полу (средний возраст контрольной группы составил 64,4 года), было выявлено, что носовая полость людей из контрольной группы в основном населена такими родами, как *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Burkholderia*, а также *Dolosigranulum*,

Pseudomonas, *Simonsiella* и *Streptococcus* [18]. Такие данные свидетельствуют о том, что состав микробиоты носовой полости в зрелом возрасте может сохранять характеристики, присущие взрослым среднего возраста, что ставит под вопрос универсальность наблюдаемых изменений с возрастом. Параллельно сравнительное изучение микробиоты носовой полости у жителей домов престарелых и у лиц старшего возраста, проживающих самостоятельно в районе Балтимора, не выявило значительных различий в микробном разнообразии между двумя группами [19]. Однако было обнаружено различие в относительном количестве некоторых микроорганизмов, включая повышение уровней *Lactobacillus reuteri*, *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Rothia mucilaginosa* у участников из домов престарелых [19]. Интересное наблюдение было сделано в ходе датского исследования близнецов в возрасте от 50 до 79 лет, где *Dolosigranulum pigrum* был выявлен как наиболее значимый индикатор колонизации носа *S. aureus*, указывая на то, что генетическая предрасположенность играет относительно малую роль в процессах колонизации [20].

Таким образом, вопрос о качественном и количественном составе микробиоты носовой полости у пожилых людей недостаточно изучен. Изменения, сопутствующие процессу

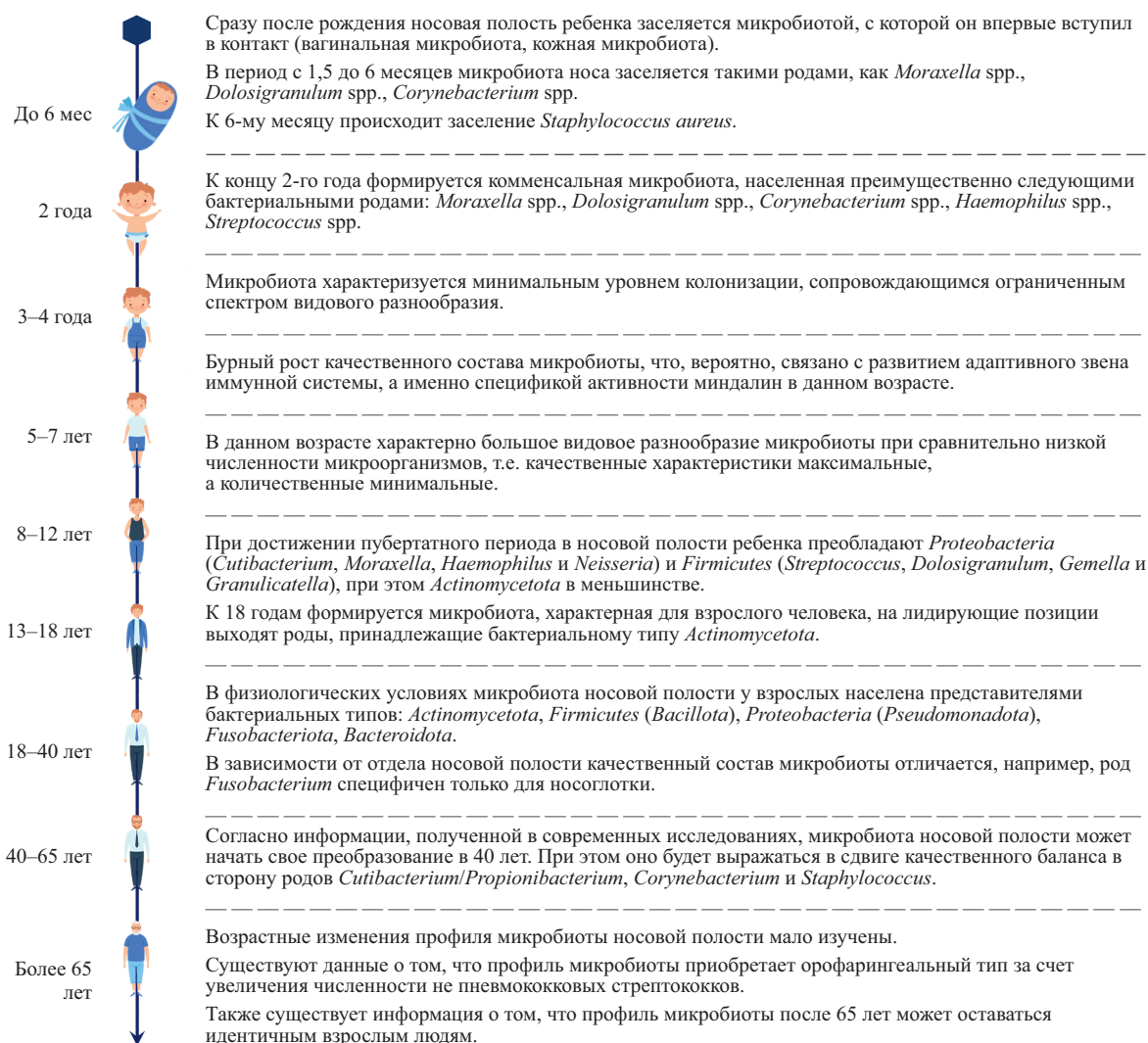


Рис. 2. Динамика изменения профиля микробиоты (рисунок составлен К.М. Николайчуком)

Fig. 2. Dynamics of changes in the microbiota profile (figure compiled by K.M. Nikolaychuk)

старения, такие как иммуносенесценция, могут оказывать значительное влияние на состав бактериального населения носовой полости, однако точное воздействие этих процессов до сих пор остается предметом научных дискуссий [2]. Практически отсутствуют данные о других составляющих микробиоты носовой полости пожилых людей (археи, грибы, вирусы). Вероятнее всего, она включает те же виды, что и у взрослых людей в возрасте от 18 до 65 лет, однако их соотношение может меняться — данный вопрос требует дальнейших исследований.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МИКРОБИОТУ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

Условно факторы, определяющие качественный и количественный профиль микро-

биоты ВДП, можно разделить на две большие группы: эндогенные и экзогенные. К эндогенным факторам относятся следующие.

Генетика. Большое влияние на формирование микробиоты верхних дыхательных путей, в т.ч. и носовой полости, оказывают полиморфизмы генов рецепторов, отвечающих за распознавание бактериальных компонентов (Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR)). Так, TLR2 и TLR4 обладают способностью распознавать компоненты грамположительных и грамотрицательных бактерий, что делает их критически важными для формирования адекватного иммунного ответа. Интересно, что аллельные полиморфизмы этих генов могут модулировать активность соответствующих рецепторов, тем самым влияя на баланс между грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами



Рис. 3. Факторы, определяющие микробиоту носовой полости: АБТ — антибактериальная терапия; ВДП — верхние дыхательные пути; ГКС — глюкокортикостероиды (рисунок составлен К.М. Николайчуком)

Fig. 3. Factors determining the microbiota of the nasal cavity (figure compiled by K.M. Nikolaychuk)

в микробиоме. В частности, было выявлено, что варианты аллелей гена *TLR2* ассоциируются с колонизацией носоглотки младенцев грамположительной бактерией *S. aureus*, в то время как полиморфизм Asp299Gly гена *TLR4* связан с присутствием в носоглотке грамотрицательной бактерии *Moraxella catarrhalis* у младенцев, что подтверждено в последующих исследованиях. Стоит отметить, что не только полиморфизмы генов Toll-подобных рецепторов участвуют в регуляции формирования микробиоты ВДП. Было показано, что изменение и в других генах, ответственных за врожденный иммунитет, ведет к изменению качественного состава микробиоты ВДП. Так, аллельные варианты гена маннозосвязывающего лектина (*MBL*) демонстрируют ассоциацию с колонизацией бактериями *S. pneumoniae*, *S. aureus* и другими представителями рода *Staphylococcus*. Аналогично промоторные аллельные варианты гена *TLR9* связаны с постоянным наличием *S. aureus* в носовой полости у взрослых, тогда как генетический вариант G-152A интерлейкина-17 (IL-17) ассоциируется с колонизацией носоглотки младенцев *S. pneumoniae* [21, 22].

Особый интерес представляют данные о взаимосвязи между полиморфизмом гена *TINCR* (это ген, который избирательно экспрессируется в тканях эпителия и участвует в контроле эпидермальной дифференцировки человека). Данный ген кодирует высококонсервативный убиквитиноподобный микропротеин, связанный с дифференцировкой кератиноцитов. Помимо этого, *TINCR* взаимодействует с транскриптом гена пептидогликан-распознающего белка PGLYRP3. Белковый продукт гена *PGLYRP3* оказывает

бактерицидное действие и влияет на снижение представительства бактерий рода *Dermacoccus* в преддверии носа. Это открытие подчеркивает важность *Dermacoccus* в поддержании структуры и барьерных функций эпителия носовой полости [23]. Кроме того, была показана связь между миссенс-мутацией в гене пептидогликан-распознающего белка PGLYRP4 и присутствием бактерий неустановленного рода семейства *Micrococcaceae*, что расширяет понимание генетических механизмов, определяющих специфику микробного профиля ВДП [23].

Анатомо-функциональное строение ВДП. Носовая полость в широком понимании включает в себя такие структуры, как преддверие носа, собственно носовая полость, околоносовые пазухи и носоглотка. Каждая из этих структур имеет уникальные структурно-функциональные особенности, определяющие профиль микробиоты.

Преддверие носа — наиболее контактирующая с внешней средой часть респираторного тракта. Слизистая оболочка данного слоя имеет специализированные структуры — вибриссы, формирующие сеть, которая обеспечивает защиту и не пропускает в последующие отделы респираторного тракта части размером более 3 мкм. Помимо этого данный отдел содержит сальные и серозные железы. Сальные железы, выделяя свой секрет, создают условия для колонизации данного отдела липофильными бактериями (*Staphylococcus*, *Propionibacterium*/*Cutibacterium* и *Corynebacterium*), более того, заселению *Staphylococcus* и *Corynebacterium* способствует тот фактор, что данный участок характеризуется высокой влажностью и хорошо снабжается кислородом [9, 24].

Непосредственно носовая полость — в данном отделе слизистая оболочка, состоящая из мерцательного эпителия, прикрыта слоем слизи, основным компонентом которой служит муцин. Данный слой слизи является препятствием для прохождения частиц и микроорганизмов размером 0,5–3 мкм далее по респираторному тракту. Помимо того что слизистый слой является механическим барьером, он включает ряд компонентов, участвующих в иммунной защите, — антимикробные белки (лактоферрин, лизоцим, пероксидаза, секреторный IgA, альбумины, фибриноген и липид-связывающие белки). Таким образом, с одной стороны, достигается физическое замедление движения микроорганизмов, а с другой — иммунологический контроль их качества и количества. Помимо этого, температура в данной области выше на 4,5 °C в сравнении с предыдущей зоной, а также ниже влажность — такие факторы обеспечивают дополнительную защиту. Кроме того, данный отдел включает вкусовые рецепторы, распознающие горькое, которые связываются с бактериальными лактонами и запускают врожденный иммунный ответ на их внедрение, что лежит в основе предотвращения колонизации носовой полости патогенными микроорганизмами. Еще одной важной особенностью данного слоя является минимальное содержание питательных веществ, необходимых для роста бактерий, и напротив, слизистая оболочка непосредственно носовой полости включает органические кислоты и неорганические соли, что тормозит рост бактерий [9, 24].

Околоносовые пазухи выстланы мерцательным эпителием, производящим слизь, аналогичную слизи непосредственно носовой полости, что обеспечивает защиту околоносовых пазух от колонизации. Помимо этого, в данном процессе участвуют бактерии порядка *Lactobacillales*, а именно *Lactobacillus sakei*. В дополнение к этому температурный градиент продолжает нарастать, а влажность падать, что также усиливает защиту от контаминации [9, 24].

Далее неостановленные частицы и микроорганизмы попадают в носоглотку, где одним из главных барьеров для них будет ротоглоточное лимфоидное кольцо (кольцо Пирогова–Вальдейера), включающее 2 небные миндалины, 2 трубные миндалины, глоточную миндалину, язычную миндалину корня языка, лимфоидные гранулы и боковые лимфоидные валики задней стенки глотки.

Следующую группу факторов можно представить как экзогенные, к таковым относятся следующие.

Срок родоразрешения. В одном из исследований, посвященном изучению микробиоты у детей, родившихся до 32-й недели беременности, было выявлено, что микробиота носоглотки характеризовалась более выраженной гетерогенностью: было зафиксировано увеличение количества бактерий типа *Proteobacteria* и снижение количества *Firmicutes*. Кроме того, были определены различия в основных бактериальных группах, в том числе *Streptococcus*, *Moraxella* и *Haemophilus* [25]. Дополнительно в данном исследовании говорится о том, что такое изменение микробиоты сохраняется после неонатального периода [25]. В другом исследовании, проведенном на 68 недоношенных детях, находившихся на этапе выхаживания в отделении реанимации и терапии новорожденных (ОРИТН), было показано, что в первые дни после рождения преобладающими бактериальными типами в носовой полости являлись *Firmicutes* (коагулазонегативные стафилококки — *S. haemolyticus*, *S. aureus*) и *Pseudomonadota* (*Enterobacterales*). В процессе нахождения в отделении ОРИТН в микробиоте носовой полости детей увеличилась в 2 раза доля *Firmicutes* (*S. haemolyticus*, *S. aureus*), фиксировался рост *Pseudomonadota* (*Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter cloacae*) и произошло заселение носовой полости неферментирующими грамотрицательными бактериями с преимущественным преобладанием *Pseudomonas aeruginosa* [26]. Вероятнее всего, такое изменение микробиоты обусловлено иммунодефицитом, связанным с недостаточным развитием защитных механизмов недоношенных детей, а также частыми инвазивными процедурами, проводимыми на этапе выхаживания [26]. Стоит сказать, что в нескольких исследованиях, посвященных изучению микробиоты нижних дыхательных путей, было установлено, что у недоношенных детей в носовой полости преобладают *Firmicutes* (*Staphylococcus* spp.), *Mycoplasmata* (*Ureaplasma* spp.) и *Pseudomonadota* (*Acinetobacter* spp.) [1]. Из этих данных можно сделать вывод, что у недоношенных детей микробиота ВДП колонизирует слизистую оболочку нижних дыхательных путей, что обуславливает такое типовое сходство, выявленное в разных исследованиях.

Способ родоразрешения. При естественном рождении ребенок контактирует с микро-

биотой половых путей матери, откуда и получает «стартовую» порцию для формирования последующего микробиома. У детей, рожденных при помощи кесарева сечения, такого контакта не происходит — «стартовая» порция микробиоты получается от кожного микробиома матери, если ребенка приложили сразу к ней после рождения, или медицинского обмывания при невыполнении первого условия. В некоторых исследованиях было установлено, что у детей, рожденных при помощи кесарева сечения, наблюдается замедленное развитие микробиома носовой полости [2]. Более того, микробиота детей, рожденных при помощи кесарева сечения, характеризуется снижением колонизации *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, однако в другом исследовании получены противоположные данные [27, 28]. В исследовании, проведенном в США, было выявлено, что наличие *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* в передних отделах носовой полости в день рождения не зависит от способа родоразрешения, при этом относительное содержание *Lactobacillus* и *Propionibacterium* уменьшается, а *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* увеличивается в течение первых шести недель [29]. Минимальные различия в составе микробиоты, связанные со способом родоразрешения, оказываются временными и к шестой неделе нивелируются [29], что подтверждает гипотезу о том, что место (на теле матери или от медицинских приборов), откуда было выполнено первичное заселение, играет более значимую роль в приобретении постнатального бактериального сообщества, нежели способ родоразрешения [29]. Отдельно стоит уточнить, что ранняя теория о том, что ребенок рождается абсолютно стерильным, оказалась неверной, в пользу этого указывают работы, описывающие наличие микробиоты в меконии. И поэтому нельзя с полной уверенностью говорить об абсолютной роли «источника первичной микробиоты» в формировании микробиоты носовой полости. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, особенно роль околоплодных вод в данном процессе.

Способ вскармливания ребенка — еще один важный фактор в формировании микробиоты носовой полости у ребенка. При контакте с молочной железой ребенок получает образцы кожной и молочной микробиоты матери. Контакт ребенка с грудью матери происходит как ротовой полостью, так и передними отделами носовой полости (ребенок может

касаться кожи груди матери при кормлении), что обуславливает роль данного фактора в формировании микробиоты носовой полости. У младенцев из Западной Европы и Западной Австралии, находящихся на грудном вскармливании, наблюдалось увеличение относительного содержания *Staphylococcaceae/Staphylococcus* и *Corynebacteriaceae/Corynebacterium* в микробиоте носовых проходов в возрасте 6–12 недель [30, 31]. В отдельном исследовании в Европе микробиота носоглотки у детей, получавших исключительно грудное вскармливание, была обогащена *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, а микробиота носоглотки детей, находившихся на искусственном вскармливании, отличалась высоким содержанием *Staphylococcus*. Аналогично предыдущему фактору все различия нивелируются к 6-месячному возрасту ребенка. Остается открытым вопрос о том, влияют ли эти краткосрочные различия на развитие иммунной системы таким образом, что это может сказаться на последующей предрасположенности к респираторным заболеваниям и/или другим долгосрочным последствиям для здоровья.

Качество окружающего воздуха. В среднем взрослый человек вдыхает за сутки 10 000 литров воздуха. Известно, что вдыхаемый воздух содержит большое количество частиц, пыли, бактерий, вирусов и других составляющих. Все они способны в какой-то мере модулировать активность местной иммунной системы и влиять на качественный состав микробиоты. Стоит сказать, что степень воздействия на дыхательные пути частиц, проникающих с воздухом, зависит от их размера. Большие частицы (2,5–10 мкм) способны воздействовать лишь на верхние дыхательные пути, гортань и трахею, средние (размер 1–2,5 мкм) — на все предыдущее, а также бронхи и бронхиолы, мелкие частицы (размер менее 1 мкм) — на все вышеперечисленное, а также на альвеолы, они даже могут проникать в системный кровоток [9].

Было установлено, что повышение концентрации крупных и средних частиц во вдыхаемом воздухе коррелирует с уменьшением представительства в ВДП бактерий родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Moraxella* и увеличением численности родов *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Moraxella* [32, 33]. Такие изменения указывают на прямое воздействие атмосферного загрязнения на со-

став микрофлоры ВДП, что может иметь далеко идущие последствия для здоровья человека.

Важно понимать, что на микробиоту ВДП оказывают и различные сопутствующие газы, вдыхаемые с воздухом. Особая роль в этом процессе отводится оксидам азота, оксидам серы и озону. В ходе исследований было установлено, что кратковременное воздействие озона способствует увеличению численности представителей семейств *Moraxellaceae* и *Pseudomonadaceae* в микробиоте преддверия носа, при этом у испытуемых, подвергшихся воздействию озона, наблюдалось снижение альфа-разнообразия и увеличение бета-разнообразия микробных сообществ по сравнению с контрольной группой [34].

Еще одним важным параметром качества окружающего воздуха, влияющего на состав микробиоты ВДП, является ее бактериальный и грибковый состав. Ряд исследований показал, что в среднем воздушное пространство комнатного помещения включает в себя следующие бактериальные роды, ассоциированные с воздушной пылью, — *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Paracoccus*, *Corynebacterium*, а микобиом представлен *Aureobasidium*, *Leptosphaerulina*, *Cryptococcus*, *Epicoccum*, *Aspergillus*, *Malassezia* и *Spegazzinia*, *Aureobasidium*, *Sphaerellopsis*, *Curvularia*, *Saccharomyces* и *Penicillium* [35–37]. Важно понимать, что бактериальную составляющую преимущественно определяют жильцы помещения и система вентиляции, а грибковую — факторы окружающей среды (температура, влажность, освещенность и т.п.) [9, 37, 38]. Данных о роли микробиоты, ассоциированной с комнатной пылью, в развитии микробиоты организма крайне мало, однако имеются данные, указывающие на ее влияние на течение респираторных и аллергических патологий [39–41].

Сезонность. В течение года такие параметры, как температура, влажность, содержание пыли, микроорганизмов, газов и иных веществ, постоянно колеблются [9]. Изменение этих факторов приводит к качественным изменениям в микробиоте ВДП. Исследование, описывающее профиль изменения микробиоты преддверия носовой полости в течение 1,25 года (15 месяцев), показало, что численность *S. acnes* увеличивалась в интервале с февраля по апрель, тогда как для *Staphylococcus epidermidis* такой рост был отмечен с февраля по август, что свидетельствует о сезонном характере колебаний представленности этих бактерий [9].

В лонгитюдном исследовании (4 испытуемых и 128 образцов), посвященном изучению микробиоты среднего носового хода в течение двух лет, было установлено, что сезонным колебаниям наиболее подвержены бактериальные роды *Acidocella*, *Asticcacaulis* и семейство *Hyphomicrobiaceae* [42].

Дополнительное исследование, касающееся влияния внешних факторов на микробиом носоглотки у здоровых взрослых (40 испытуемых), выявило интересную тенденцию: в осенний период наблюдались увеличение относительной представленности родов *Streptococcus* и *Prevotella*, а весной — повышенная численность бактерий рода *Symbiobacterium* [43]. Зимой в ВДП взрослых отмечается повышенное содержание *M. catarrhalis* и коронавируса, а летом — *Klebsiella pneumoniae* [44, 45].

Исследование сезонных изменений в профиле микробиоты верхних дыхательных путей у детей показало, что в зимний период наблюдается повышение колонизации *Streptococcus pneumoniae* и увеличение численности бактерий *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Cyanobacteria* [44]. В весеннее время профиль микробиоты у детей характеризуется увеличением представленности родов *Bacillus*, *Flavobacterium* и *Brevibacillus* [9]. В весенне-летние месяцы у детей с респираторными инфекциями отмечается увеличение содержания бактерий *Haemophilus* [31]. В осенне-зимнем периоде профиль микробиоты ВДП у детей отличается увеличением представленности бактерий рода *Cutibacterium*, а также снижение числа *Moraxella* [9, 31].

В контексте анализа микробиома носоглотки у детей в возрасте 1 месяца (364 пациента) было установлено, что у детей, рожденных летом, бактериальное сообщество отличается повышенным альфа-разнообразием. Также было отмечено преобладание класса *Bacilli* и альфа-протеобактерий порядка *Rhizobiales*, по сравнению с детьми, рожденными в другие сезоны [46]. Эти находки подтверждают, насколько значимым может быть сезон рождения ребенка для формирования микробного профиля.

Все вышеизложенное подчеркивает сезонную специфику вариативности микробиоты и ее потенциальную зависимость от окружающих условий.

Вредные привычки. Особенно значимой вредной привычкой, обуславливающей качественное и количественное изменение микробиоты ВДП, является курение. Вдыхаемый табачный дым включает в себя большое

число химических компонентов, способных вносить негативные изменения в работу слизистой оболочки ВДП, в т.ч. и мукоцилиарного клиренса, что ведет к нарушению местных защитных механизмов, и тем самым создаются предпосылки для изменения профиля микробиоты ВДП [47]. Более того, сигаретный дым усиливает способность бактерий прикрепляться к слизистой оболочке, а также повышает образование бактериями биопленки, в т.ч. через увеличение продукции бактериального фимбриального белка FimA [44]. Помимо этого, сами сигареты могут содержать некоторые потенциально патогенные бактерии — *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Burkholderia*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, что ведет к дестабилизации микробного баланса в ВДП [9].

В одном из исследований, проведенном на курильщиках (20 человек), в носоглотке таковых был установлен рост оппортунистических патогенов: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *M. catarrhalis* [9]. Данные, полученные методом секвенирования ампликонов гена *16S rRNA*, указывают на ассоциацию микробиоты носоглотки курильщиков и бывших курильщиков с увеличением численности *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [16]. Помимо этого, в микробиоте носоглотки курильщиков обнаруживается преобладание бактерий из родов *Eggerthella*, *Dorea*, *Anaerovorax*, *Eubacterium*, *Abiotrophia*, при одновременном снижении численности *Shigella* [9].

Особое внимание в научных исследованиях уделяется воздействию пассивного курения на микробиом ВДП. Так, у детей в возрасте 6–12 лет, подвергавшихся воздействию пассивного курения, из мазков среднего носового хода значительно чаще выделялись *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* по сравнению с детьми, остававшимися вне зоны воздействия табачного дыма [48]. Анализ микробиоты носоглотки у детей, матери которых курили, показал более высокую частоту выделения *S. pneumoniae*, в сравнении с детьми от матерей, не имеющих привычки к курению [9].

Таким образом, результаты многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что курение сигарет оказывает существенное влияние на структуру микробного сообщества ВДП человека.

Влияние взаимодействия животных и человека. Животные, как и человек, обладают собственной микробиотой, которая отличается в зависимости от вида, места проживания,

внешних условий и многих других факторов. Тесный контакт между животными и людьми в основном возможен в двух случаях: первый — человек содержит дома одно или несколько домашних животных, второй — человек работает на животноводческом предприятии. Общим является для обоих случаев тесный контакт в условиях замкнутого помещения. Согласно современным исследованиям, такое взаимодействие между человеком и животным приводит к обмену микробиотой между ними, особенно это характерно для людей, работающих на животноводческих предприятиях, где данный контакт имеет более выраженное значение. Притом важно понимать, что на микробиоту ВДП человека влияют отходы жизнедеятельности животных, их корма, подстилки, поскольку такие тоже обладают микробиотой, которая при воздействии определенных физических факторов оказывается в воздухе, вдыхаемом человеком [49].

Ряд работ посвящен изучению влияния свиноводства на микробиоту ВДП человека. В одном исследовании, проведенном на 43 работниках свиноводческих хозяйств, было показано, как свиноводство воздействует на микробиоту носовой полости человека. Согласно результатам данного исследования, среди наиболее распространенных бактериальных семейств, ассоциированных со свиноводством, были *Veillonellaceae*, *Staphylococcaceae*, *Prevotellaceae* и *Lactobacillaceae* [50]. В другом исследовании было выявлено, что в носоглотке фермеров, занимающихся свиноводством, содержится повышенное число таких бактерий, как *Klebsiella*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Clostridium* [51]. В этом же исследовании было обнаружено присутствие оппортунистических патогенов, таких как *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile* и метициллин-резистентный *S. aureus*, у работников свиноводческих ферм [51]. Анализ микробиоты носовой полости у 1342 фермеров показал, что те, кто контактировал с домашним скотом, особенно со свиньями, чаще бывали носителями лекарственно устойчивого *S. aureus*, тетрациклин-резистентного *S. aureus* и *S. aureus*, ассоциированного с животноводством [52]. *Streptococcus suis*, патоген, способный передаваться от свиней человеку, колонизирующий ВДП свиней [9], может передаваться человеку при контакте с инфицированными животными или через употребление зараженного мяса [9, 53].

Еще одним крайне значимым для изучения сельскохозяйственным животным является корова. Исследование микробиоты передних носовых ходов у 21 работника коровьих молочных ферм выявило, что у фермеров повышено содержание таких бактериальных родов, как *Paraprevotella*, *Bacteroides*, *Parapedobacter* и *Psychrobacter* [54].

Контакт с сельскохозяйственными животными приводит к изменениям в бактериальном составе ВДП человека. Однако эти изменения не являются постоянными. Было показано, что после 50-дневного перерыва в работе микробиота работников свиноводческих ферм альфа-разнообразие меньше по сравнению с периодом активной работы на ферме, приближаясь по таксономическому составу к микробиоте людей, не контактирующих с животными [55].

Тесное контактирование с домашними животными также оказывает влияние на микробиоту ВДП человека. Исследование, в котором анализировались бактериальные культуры слизистой оболочки носа у 20 владельцев домашних животных и самих животных, выявило 17 видов бактерий, общих как для людей, так и для их домашних питомцев. Среди них наиболее часто встречаются *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas putida* и *S. aureus* [56]. Более того, микробиота ноздрей владельцев домашних животных характеризуется большим альфа-разнообразием, чем у людей, которые не содержат домашних животных [57].

Социо-экономико-культурные факторы. Социо-экономико-культурные факторы определяют все сферы жизни человека, регулируют его образ жизни, доступность медицинской помощи, качество питания и пищевые привычки, место и среду проживания, число членов семьи, частоту посещения мест с большим скоплением людей и многое другое — все это сказывается на распространенности окружающей микрофлоры и тем самым на профиле микробиоты любого анатомического региона, в том числе и верхних дыхательных путей.

Интересно, что уровень дохода семьи коррелирует с альфа-разнообразием микробиоты носоглотки у младенцев, а низкий доход коррелирует с пониженным альфа-разнообразием, что указывает на меньшую стабильность и потенциально более высокую уязвимость микробиома к патогенным микроорганизмам [46]. Исследовательская работа, проведенная

с участием здоровых детей, позволила установить, что у детей, обучающихся в школах с низким социально-экономическим индексом, наблюдается более высокая частота выявления оппортунистических патогенов *M. catarrhalis* и *S. aureus* по сравнению с детьми из школ с высоким уровнем социально-экономического развития. Это открытие подчеркивает важность социально-экономического контекста в формировании микробиоты ВДП у детей. Кроме того, выявлена связь между низким социально-экономическим статусом семьи и повышенной распространенностью *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, в носоглотке детей. Данная корреляция может быть объяснена условиями проживания: дети из менее обеспеченных семей чаще живут в условиях, характеризующихся высокой плотностью населения и недостаточным комфортом, что, в свою очередь, способствует распространению устойчивых к антибиотикам штаммов [9].

Анализ микробиома детей из многодетных семей с низким экономическим статусом показал, что они чаще являются бессимптомными носителями *N. meningitidis* [9, 58]. И исследование мазков носоглотки 1723 здоровых детей выявило значимое влияние наличия старших братьев и сестер, длительного посещения детских учреждений и проживания в сельской местности на частоту обнаружения оппортунистических патогенов, таких как *M. catarrhalis*, *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, особенно у детей в возрасте от одного до пяти лет [9].

Подобные факторы остаются значимыми и в более взрослый период. Так, на профиле микробиоты ВДП могут сказываться условия и место работы, а также регион проживания и его климатические условия, место проживания человека и многие другие факторы. Однако вопрос о влиянии социо-экономико-культурных факторов на микробиоту ВДП у взрослых недостаточно изучен, что указывает на важность дальнейших исследований в этой области.

Таким образом, социально-экономические условия, в которых растет и развивается ребенок, оказывают значительное влияние на состав и разнообразие его микробиома. Эти данные открывают новые перспективы для понимания механизмов взаимодействия микробиома с окружающей социально-экономической средой и подчеркивают необходимость комплексного подхода к изучению факторов, влияющих на здоровье человека.

Влияние терапевтических мероприятий. В области изучения микробиоты ВДП особое внимание уделяется воздействию различных терапевтических подходов, включая антибиотикотерапию, применение интраназальных глюкокортикостероидов, а также методы промывания носа солевыми растворами. Настоящее исследование направлено на анализ этих вмешательств с точки зрения их влияния на состав и разнообразие микробиоты ВДП.

Антибиотики, оказывающие выраженное антибактериальное действие, значительно влияют на микробную популяцию ВДП, приводя к снижению ее биомассы и разнообразия [44, 59]. Исследования показывают, что применение бета-лактамов и мупирицина связано с увеличением количества грам-отрицательных бактерий в ВДП [31, 44, 59]. Кроме того, выявлено, что некоторые условно-патогенные микроорганизмы способны адаптироваться к измененным условиям после курса антибиотикотерапии, переходя в категорию патогенных [60, 61]. Подобные изменения в микробиоте ВДП могут сохраняться на протяжении как минимум двух недель после окончания терапии, что подтверждается данными анализов образцов из передних носовых проходов [62].

Интраназальные глюкокортикостероиды, в том числе мометазон фураат моногидрат, также демонстрируют способность влиять на микробную среду ВДП, уменьшая биомассу и разнообразие микробиоты. Их применение приводит к снижению общего количества микроорганизмов, подавляя определенные таксоны, такие как *Moraxella* spp. и стрептококки, при этом способствуя увеличению содержания стафилококков [44, 59]. Эти данные подчеркивают важность дальнейших исследований влияния глюкокортикостероидов на микробиоту ВДП.

В контексте профилактики и лечения инфекций ВДП особый интерес представляют методы промывания носа с использованием солевых растворов различной концентрации или даже обычной дистиллированной воды [62]. Несмотря на то что такие процедуры оказывают минимальное прямое воздействие на микробиоту ВДП, использование воды из неконтролируемых источников может способствовать развитию микобактериальных инфекций [44, 62, 63].

Важную роль в модификации микробиоты ВДП играют также хирургические вмешательства, направленные на лечение синусита

и полипоза носа. Такие операции, улучшая дренаж синусов и облегчая доступ для топических терапевтических средств, вносят изменения в микробиоту за счет модификации условий среды, в частности снижения температуры и влажности в ВДП [44, 64]. Для предотвращения нежелательной реколонизации микроорганизмов после операции пациентам назначают антибиотики или пробиотики, что в большинстве случаев приводит к положительным результатам [44].

Таким образом, комплексный анализ влияния различных терапевтических подходов на микробиоту ВДП открывает новые перспективы для понимания механизмов взаимодействия микроорганизмов и возможностей коррекции их состава с целью улучшения здоровья дыхательных путей.

Влияние вакцин. Вакцинация играет важную роль в предотвращении инфекционных заболеваний, в связи с чем ее влияние на микробиоту ВДП становится предметом все более пристального изучения в научном сообществе. Использование конъюгированных пневмококковых вакцин (PCV) и живой аттенуированной вакцины против гриппа (LAIV) привело к изменениям в составе микробиоты, подчеркивая важность понимания последствий вакцинации за пределами непосредственной профилактики инфекций.

Конъюгированные пневмококковые вакцины (PCV), в частности 7-, 10- и 13-валентные формулы, были разработаны для устранения наиболее распространенных серотипов пневмококка. Тем не менее наблюдается эффект замещения, при котором у детей, вакцинированных PCV, увеличивается количество невакцинируемых серотипов пневмококка, что указывает на возможное изменение баланса микробиоты ВДП [65–67]. Это замещение может влиять на микробное разнообразие и состав микробиоты, что потенциально может привести к изменению взаимодействий между микроорганизмами и хозяином.

Кроме того, исследования показывают, что колонизация патобионтами, такими как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus*, связана со снижением уровня разнообразия бактериальной микробиоты и уменьшением уровней комменсалов, что указывает на потенциально нарушенную микробиоту [2, 68, 69]. Введение PCV привело к значительному снижению инвазивных пневмококковых заболеваний [37, 38], однако это также предшествовало исследованиям микробиоты носовых путей, основанным на культурно-независимых методах,

оставляя ограниченные данные о взаимоотношениях между *S. pneumoniae* и комменсалами у невакцинированных детей. Однако в исследованиях эпохи после PCV7 было обнаружено, что у детей с колонизацией пневмококками относительное количество *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* меньше, чем у детей без колонизации; *Lactococcus* также отрицательно коррелирует с родом *Streptococcus* [2, 70]. Интересно, что в контексте использования живой аттенуированной вакцины против гриппа наблюдаются оптимальные уровни низкого муккозального воспаления и минимальные уровни дисбиоза у «низкоплотных» носителей пневмококка по сравнению с неносителями, что указывает на некоторый уровень улучшения иммунного гомеостаза, формируемый этим патобионтом [71].

Особого внимания заслуживает работа, посвященная изучению влияния внутриносового введения живой аттенуированной вакцины против гриппа (LAIV). Эта вакцина способствует изменениям в составе назального микробиома, увеличивая таксономическое разнообразие и модуляции продукции специфических к гриппу антител класса IgA [72]. В рамках данного исследования были изучены многофакторные взаимодействия между комменсальными бактериями и иммунным ответом на вакцинацию против гриппа. Результаты показывают, что комменсальные бактерии играют важную роль в модуляции иммунной реакции, что подтверждается литературными данными, указывающими на положительное влияние пробиотиков на иммунитет. Интерес представляет факт, что ослабленный иммунный ответ на вакцину против гриппа у мышей без TLR5 (Toll-like receptor 5), подвергшихся антибиотикотерапии, может быть скорректирован путем орального введения бактерий *E. coli*, что демонстрирует важность микробного состава для иммунной защиты. Дальнейшие исследования показали, что пробиотическая добавка *E. coli* способствует увеличению уровня цитокинов, как провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF α , GM-CSF, MIP-1 α), так и противовоспалительного IL-10, что свидетельствует о штамм-специфическом иммуномодулирующем эффекте [72]. Было выявлено, что добавление пробиотиков ведет к повышению синтеза цитокинов антигенпрезентирующими клетками, в том числе дендритными клетками, моноцитами и В-клетками [72].

Было показано, что комменсальные виды *L. helveticus* и *B. ovatus* демонстрировали значительную корреляцию с титрами специ-

фических для гриппа IgA. *Lactobacillus rhamnosus* GG, принимаемый в течение 28 дней до введения LAIV, специфично усиливал развитие серопротекции против H₃N₂, подчеркивая значимость предвакцинационной подготовки организма [73]. Аналогично предварительный прием *Bifidobacterium animalis* и *Lactobacillus paracasei* способствовал значительному увеличению уровней IgG и IgA, специфических к вакцине против гриппа [72]. Исследование *Lactobacillus casei* как адъюванта для вакцинации от гриппа выявило его способность усиливать защитный иммунный ответ, что подтверждает его потенциал в улучшении иммунной защиты против разнообразных подтипов гриппа [74]. Особого внимания заслуживает эффект орального применения *L. casei*, который приводил к снижению вирусных титров и увеличению выживаемости у мышей, а также к активации иммунных клеток в дыхательных путях [72]. Тем не менее специфические эффекты *L. helveticus* и *B. ovatus* на иммунный ответ нуждаются в дополнительном изучении. Исследования показали, что *L. helveticus* коррелировал только с IgA-ответом на грипп H1, тогда как *B. ovatus* продемонстрировал более широкий спектр корреляции, включая ответы на H1 и H3 [75]. Важность комменсальных бактерий также подтверждается наличием корреляции между определенными видами и респираторным здоровьем. Например, *P. melaninogenica* и *V. dispar* ассоциировались с более здоровым состоянием орофарингеальной микрофлоры, что может указывать на их роль в поддержании респираторного здоровья [72, 76]. Изменения в носовом микробиоме после вакцинации LAIV свидетельствуют о важности дальнейшего изучения связей между микробиотой и иммунными механизмами реакции на вакцинацию.

Таким образом, вакцинация влияет на состав микробиоты ВДП, изменяя баланс между патогенными и комменсальными микроорганизмами. Эти изменения могут иметь долгосрочные последствия для здоровья хозяина, подчеркивая необходимость дальнейших исследований в этой области для определения оптимальных стратегий вакцинации, которые учитывают как профилактику инфекционных заболеваний, так и сохранение здоровой микробиоты ВДП.

Межвидовое взаимодействие внутри микробиоты. Компоненты микробиоты устанавливают межвидовое взаимодействие, которое значительно влияет на качественный и видовой

состав. Так, одни компоненты микробиоты могут регулировать другие компоненты, способствуя их жизнедеятельности или, наоборот, уменьшая их разнообразие. Более подробно данный пункт будет рассмотрен в следующих статьях, т.к. эту особенность можно рассматривать как регуляторную функцию микробиоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время точный видовой состав микробиоты у детей и тем более людей, чей возраст превышает 65 лет, остается малоизученным. Как было показано в обзоре, существуют определенные закономерности, однако их точность требует дальнейших исследований, т.к. качественный состав микробиоты крайне сильно зависит от внешних условий. У взрослых людей в период с 18 до 40 лет основными бактериальными типами, населяющими ВДП, являются: *Actinomycetota*, *Firmicutes* (*Bacillota*), *Proteobacteria* (*Pseudomonadota*), *Fusobacteriota*, *Bacteroidota*.

В рамках данного обзора мы подробно рассмотрели многофакторное влияние разнообразных параметров на качественный и количественный состав микробиоты ВДП человека, охватывая широкий спектр воздействий. Анализ представленных данных демонстрирует сложную и многогранную природу микробиома носовой полости, подчеркивая его значимость в поддержании здоровья человека и предрасположенности к различным заболеваниям.

Эндогенные факторы, включая генетические особенности, анатомо-функциональное строение верхних дыхательных путей, указывают на уникальность микробиоты каждого человека. Генетические полиморфизмы, влияющие на иммунный ответ, напрямую коррелируют с видовым и родовым составом микробиоты, что подчеркивает персонализированный характер взаимодействия хозяина и его микробной популяции. Анатомические и функциональные характеристики ВДП создают уникальную среду для компонентов микробиоты, варьирующую от преддверия носа до носоглотки, что также вносит свой вклад в специфику микробного ландшафта.

Экзогенные факторы, такие как условия родоразрешения, способ вскармливания, качество окружающего воздуха, сезонность, вредные привычки (в контексте ВДП преимущественно курение), взаимодействие с животными, социо-экономико-культурные условия и терапевтические мероприятия, вносят зна-

чительные коррективы в структуру и функции микробиоты. Важным выводом является то, что эти факторы оказывают как непосредственное, так и косвенное действие, изменяя условия среды, которые, в свою очередь, влияют на микробиоту. Например, качество окружающего воздуха и сезонность могут влиять на микробиоту не только через непосредственный контакт с микроорганизмами, но и через модификацию иммунного ответа хозяина.

Терапевтические мероприятия, включая антибиотикотерапию, применение интраназальных глюкокортикостероидов, методы промывания носа, а также хирургические вмешательства и вакцинацию, подчеркивают необходимость глубокого понимания взаимосвязей между микробиотой и здоровьем человека. Особенно значительным является обнаружение эффекта замещения после вакцинации, что указывает на необходимость комплексного подхода к разработке вакцин, способных учитывать влияние на всю микробную экосистему.

Исследования межвидового взаимодействия внутри микробиоты открывают новые горизонты для понимания механизмов поддержания микробного баланса и разработки новых подходов к профилактике и лечению заболеваний. Взаимодействие между различными видами микроорганизмов может играть регуляторную роль, поддерживая гомеостаз микробиоты и предотвращая колонизацию патогенными микроорганизмами.

В целом данная часть обзора подчеркивает сложность и многомерность факторов, влияющих на микробиоту ВДП. Необходимо продолжать исследования в этой области, сосредоточив внимание на интеграции данных о влиянии эндогенных и экзогенных факторов, а также на разработке новых терапевтических стратегий, учитывающих комплексное взаимодействие между микробиотой и хозяином. Это позволит не только улучшить понимание роли микробиоты в поддержании здоровья и развитии заболеваний, но и открыть новые подходы к профилактике и лечению инфекционных и неинфекционных заболеваний ВДП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P. et al. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging-A Review. *Microorganisms*. 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
2. Bomar L., Brugger S.D., Lemon K.P. Bacterial microbiota of the nasal passages across the span of human life. *Curr Opin Microbiol*. 2018;41:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.023>.
3. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
4. Андриянова И.В. Микроэкологическая характеристика микробиоты носоглотки здоровых детей в различных возрастных группах. Мать и дитя в Кузбассе. 2023;2(93):10–16. <https://doi.org/0.24412/2686-7338-2023-2-10-16>.
5. Markov G.I., Klochikhin A.L., Romanov V.A. et al. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):56–60. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
6. Izvin A.I., Rudzevich A.V. On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(1):30–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34>.
7. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):259–270. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>.
8. Lopatin A.S., Azizov I.S., Kozlov R.S. Microbiome of nasal cavity and paranasal sinuses in norm and pathology. Part II. *Russian Rhinology*. 2021;29(2):81–89. <https://doi.org/10.17116/rosrino20212902181>.
9. Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: биотопы и изменчивость. *Пульмонология*. 2022;32(5):745–754. <https://doi.org/0.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754>.
10. de Steenhuijsen Piters W.A., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1675):20140294. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0294>.
11. De Boeck I., Wittouck S., Wuyts S. et al. Comparing the healthy nose and nasopharynx microbiota reveals continuity as well as niche-specificity. *Front Microbiol*. 2017;8:2372. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02372>.
12. Pausan M.R., Csorba C., Singer G. et al. Exploring the Archaeome: Detection of Archaeal Signatures in the Human Body. *Front Microbiol*. 2019;10:2796. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02796>.
13. Wang Y., Zhu N., Li Y. et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):458.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.006>.
14. Read T.D., Petit III R.A., Yin Z. et al. USA300 *Staphylococcus aureus* persists on multiple body sites following an infection. *BMC Microbiology*. 2018;5(18):206. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1336-z>.
15. Al-Shayeb B., Sachdeva R., Lin-Xing Chen L.X. et al. Clades of huge phages from across Earth's ecosystems. *Nature*. 2020;578(7795):425–431. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2007-4>.
16. Eidi S., Kamali S.A., Hajari Z. et al. Nasal and indoors fungal contamination in healthy subjects. *Health Scope*. 2016;5(1):e30033. <https://doi.org/10.17795/jhealthiscope-30033>.
17. Lazarini F., Roze E., Lannuzel A. et al. The microbiome-nose-brain axis in health and disease. *Trends Neurosci*. 2022;45(10):718–721. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.08.003>.
18. Pereira PAB., Aho VTE., Paulin L. et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.026>.
19. Roghmann M.C., Lydecker A.D., Hittle L. et al. Comparison of the Microbiota of Older Adults Living in Nursing Homes and the Community. *mSphere*. 2017;2(5):e00210–17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00210-17>.
20. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A. et al. *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv*. 2015;1(5):e1400216. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400216>.

21. Nurjadi D., Heeg K., Weber A.N.R., Zanger P. Toll-like receptor 9 (TLR-9) promotor polymorphisms and gene expression are associated with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(11):1210.e7–1210.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.014>.
22. Vuononvirta J., Peltola V., Ilonen J. et al. The gene polymorphism of IL-17 G-152A is associated with increased colonization of *Streptococcus pneumoniae* in young finnish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(9):928–932. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000691>
23. Igartua C., Davenport E.R., Gilad Y. et al. Host genetic variation in mucosal immunity pathways influences the upper airway microbiome. *Microbiome.* 2017;5(11):16. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0227-5>.
24. Proctor D.M., Relman D.A. The Landscape Ecology and Microbiota of the Human Nose, Mouth, and Throat. *Cell Host Microbe.* 2017;21(4):421–432. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.011>.
25. Perez G.F., Pérez-Losada M., Isaza N., Rose M.C., Colberg-Poley A.M., Nino G. Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection. *J Investig Med.* 2017;65(6):984–990. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000414>.
26. Кондратенко Т.А., Шеожева А.В. Микробиологический мониторинг микробиоценоза верхних дыхательных путей у новорождённых и недоношенных в отделении реанимации и интенсивной терапии и роль пробиотиков в его формировании. *Эпидемиология.* 2017;4(49):70–72.
27. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A. et al. Minimally Invasive Sampling Method Identifies Differences in Taxonomic Richness of Nasal Microbiomes in Young Infants Associated with Mode of Delivery. *Microb Ecol.* 2016;71(1):233–42. <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0663-y>.
28. Bosch A.A.T.M., Levin E., van Houten M.A. et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine.* 2016;9:336–345. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.031>.
29. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
30. Mika M., Mack I., Korten I. et al. Dynamics of the nasal microbiota in infancy: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):905–912.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1909>.
31. Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>.
32. Li X., Sun Y., An Y. et al. Air pollution during the winter period and respiratory tract microbial imbalance in a healthy young population in Northeastern China. *Environ. Pollut.* 2019;246:972–979. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.083>.
33. Qin T., Zhang F., Zhou H. et al. High-Level PM2.5/PM10 exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition. *Front Microbiol.* 2019;10:54. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00054>.
34. Niu Y., Chen R., Wang C. et al. Ozone exposure leads to changes in airway permeability, microbiota and metabolome: a randomised, double-blind, crossover trial. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2000165. <https://doi.org/10.1183/13993003.00165-2020>.
35. Gupta S., Hjelmso M.H., Lehtimäki J. et al. Environmental shaping of the bacterial and fungal community in infant bed dust and correlations with the airway microbiota. *Microbiome.* 2020;8(1):115. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00895-w>.
36. Hanson B., Zhou Y., Bautista E.J. et al. Characterization of the bacterial and fungal microbiome in indoor dust and outdoor air samples: a pilot study. *Env Sci. Process. Impacts.* 2016;18(6):713–724. <https://doi.org/10.1039/c5em00639b>.
37. Shan Y., Guo J., Fan W. et al. Modern urbanization has reshaped the bacterial microbiome profiles of house dust in domestic environments. *World Allergy Organ. J.* 2020;13(8): 100452. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100452>.
38. Dannemiller K.C., Gent J.F., Leaderer B.P., Peccia J. Influence of housing characteristics on bacterial and fungal communities in homes of asthmatic children. *Indoor Air.* 2016;26(2):179–192. <https://doi.org/10.1111/ina.12205>.
39. Sharpe R.A., Bearman N., Thornton C.R. et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):110–122. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.002>.
40. Ciaccio C.E., Barnes C., Kennedy K. et al. Home dust microbiota is disordered in homes of low-income asthmatic children. *J Asthma.* 2015;52(9):873–880. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1028076>.
41. Fu X., Norbäck D., Yuan Q. et al. Indoor microbiome, environmental characteristics and asthma among junior high school students in Johor Bahru, Malaysia. *Environ Int.* 2020;138:105664. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105664>.
42. Wagner Mackenzie B., Chang K., Zoing M. et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci Rep.* 2019;9(1):17416. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53975-9>.
43. Zhao H., Chen S., Yang F. et al. Alternation of nasopharyngeal microbiota in healthy youth is associated

- with environmental factors: implication for respiratory diseases. *Int J Environ Health Res.* 2022;32(5):952–962. <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1810209>.
44. 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>.
 45. Hassoun A., Huff MD., Weisman D. et al. Seasonal variation of respiratory pathogen colonization in asymptomatic health care professionals: A single-center, cross-sectional, 2-season observational study. *Am J Infect Control.* 2015;43(8):865–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.04.195>.
 46. Schoos A.M.M., Kragh M., Ahrens P. et al. Season of birth impacts the neonatal nasopharyngeal microbiota. *Children (Basel).* 2020;7(5):45. <https://doi.org/10.3390/children7050045>.
 47. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021;25(1):e160–169. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702965>.
 48. Bugova G., Janickova M., Uhliarova B. et al. The effect of passive smoking on bacterial colonisation of the upper airways and selected laboratory parameters in children. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2018;38(5):431–438. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1573>.
 49. Douglas P., Robertson S., Gay R. et al. A systematic review of the public health risks of bioaerosols from intensive farming. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(2):134–173. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.019>.
 50. Kraemer J.G., Ramette A., Aebi S. et al. Influence of pig farming on the human nasal microbiota: key role of airborne microbial communities. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(6):e02470–17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02470-17>.
 51. Mbareche H., Veillette M., Pilote J. et al. Bioaerosols play a major role in the nasopharyngeal microbiota content in agricultural environment. *Int J Environ Res. Public Health.* 2019;16(8):1375. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081375>.
 52. Wardyn S.E., Forshey B.M., Farina S.A. et al. Swine farming is a risk factor for Infection with and high prevalence of carriage of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2015;61(1):59–66. <https://doi.org/10.1093/cid/civ234>.
 53. Yongkiettrakul S., Maneerat K., Arechanajan B. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. *BMC Vet. Res.* 2019;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1732-5>.
 54. Shukla S.K., Ye Z., Sandberg S. et al. The nasal microbiota of dairy farmers is more complex than oral microbiota, reflects occupational exposure, and provides competition for staphylococci. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183898>.
 55. Kraemer J.G., Aebi S., Hilty M., Oppliger A. Nasal microbiota composition dynamics after occupational change in animal farmers suggest major shifts. *Sci Total Environ.* 2021;782:146842. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146842>.
 56. Wipler J., Čermáková Z., Hanzálek T. et al. Sharing bacterial microbiota between owners and their pets (dogs, cats). *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2017;23(2):48–57. Available at: <https://europepmc.org/article/med/28903168>.
 57. Misis A.M., Davis M.F., Tyldsley A.S. et al. The shared microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites. *Microbiome.* 2015;3:2. <https://doi.org/10.1186/s40168-014-0052-7>.
 58. Maleki A., Mirnaseri Z., Kouhsari E. et al. Asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis* in healthy children. *New Microbes New Infect.* 2020;36:100691. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100691>.
 59. Ramakrishnan V.R., Holt J., Nelson L.F. et al. Determinants of the Nasal Microbiome: Pilot Study of Effects of Intranasal Medication Use. *Allergy Rhinol (Providence).* 2018;9:2152656718789519. <https://doi.org/10.1177/2152656718789519>.
 60. Wang L.M., Qiao X.L., Ai L. et al. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech.* 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
 61. Rogers G.B., Shaw D., Marsh R.L. et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax.* 2015;70(1):74–81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205826>.
 62. Bastier P.L., Lechot A., Bordenave L. et al. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015;132(5):281–5. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.001>.
 63. Hauser L.J., Ir D., Kingdom T.T., Robertson C.E. et al. Evaluation of bacterial transmission to the paranasal sinuses through sinus irrigation. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(8):800–6. <https://doi.org/10.1002/alr.21755>.
 64. Jain R., Hoggard M., Biswas K. et al. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(1):7–15. <https://doi.org/10.1002/alr.21849>.
 65. Gladstone R.A., Devine V., Jones J. et al. Pre-vaccine serotype composition within a lineage signposts its serotype replacement — a carriage study over 7 years following pneumococcal conjugate vaccine use in the UK. *Microb Genom.* 2017;3(6):e000119. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000119>.
 66. Kaya Gursoy B., Beyazova U., Oguz M.M. et al. Impact of PCV7 vaccination on nasopharyngeal carriage

- and antimicrobial resistance among children in Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(3):227–232. <https://doi.org/10.3855/jidc.10833>.
67. Sime W.T., Aseffa A., Woldeamanuel Y. et al. Serotype and molecular diversity of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children before and after vaccination with the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):409. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4024-1>.
 68. Chonmaitree T., Jennings K., Golovko G. et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180630>.
 69. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D. et al. MRSA colonization and the nasal microbiome in adults at high risk of colonization and infection. *J Infect.* 2015;71(6):649–57. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.08.008>.
 70. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H. et al. *Corynebacterium accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. *mBio.* 2016;7(1):e01725–15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01725-15>.
 71. de Steenhuijsen P.W.A.A., Jochems S.P., Mitsi E. et al. Interaction between the nasal microbiota and *S. pneumoniae* in the context of live-attenuated influenza vaccine. *Nat Commun.* 2019;10(1):2981. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10814-9>.
 72. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F. et al. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162803>.
 73. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>.
 74. Li R., Chowdhury M.Y., Kim J.H., Kim T.H., Pathinayake P., Koo W.S. et al. Mucosally administered *Lactobacillus* surface-displayed influenza antigens (sM2 and HA2) with cholera toxin subunit A1 (CTA1) Induce broadly protective immune responses against divergent influenza subtypes. *Vet Microbiol.* 2015;179(3-4):250–63. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.020>.
 75. Tarabichi Y., Li K., Hu S., Nguyen C., Wang X., Elashoff D. et al. The administration of intranasal live attenuated influenza vaccine induces changes in the nasal microbiota and nasal epithelium gene expression profiles. *Microbiome.* 2015;3:74. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0133-2>.
 76. de Steenhuijsen P.W.A., Huijskens E.G., Wyllie A.L., Biesbroek G., van den Bergh M.R., Veenhoven R.H. et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. *ISME J.* 2016;10(1):97–108. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.99>.

REFERENCES

1. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P. et al. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging — A Review. *Microorganisms.* 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
2. Bomar L., Brugger S.D., Lemon K.P. Bacterial microbiota of the nasal passages across the span of human life. *Curr Opin Microbiol.* 2018;41:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.023>.
3. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
4. Andrianova I.V. Microecological characteristics of the nasopharyngeal microbiota of healthy children in different age groups. *Mother and Child in Kuzbass.* 2023;2(93):10–16. (In Russian). <https://doi.org/0.24412/2686-7338-2023-2-10-16>.
5. Markov G.I., Klochikhin A.L., Romanov V.A. et al. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2021;20(1):56–60. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
6. Izvin A.I., Rudzevich A.V. On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion. *Russian Otorhinolaryngology.* 2023;22(1):30–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34>.
7. Man W.H., de Steenhuijsen P.W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(5):259–270. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>.
8. Lopatin A.S., Azizov I.S., Kozlov R.S. Microbiome of nasal cavity and paranasal sinuses in norm and pathology. Part II. *Russian Rhinology.* 2021;29(2):81–89. <https://doi.org/10.17116/rosrino20212902181>.
9. Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Ilyina E.N. The role of the upper respiratory tract microbiome in human health: biotopes and variability. *Pulmonology.* 2022;32(5):745–754. (In Russian). <https://doi.org/0.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754>.
10. de Steenhuijsen P.W.A., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1675):20140294. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0294>.
11. De Boeck I., Wittouck S., Wuyts S. et al. Comparing the healthy nose and nasopharynx microbiota reveals continuity as well as niche-specificity. *Front.*

- Microbiol. 2017;8:2372. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02372>.
12. Pausan M.R., Csorba C., Singer G. et al. Exploring the Archaeome: Detection of Archaeal Signatures in the Human Body. *Front Microbiol.* 2019;10:2796. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02796>.
 13. Wang Y., Zhu N., Li Y. et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):458.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.006>.
 14. Read T.D., Petit III R.A., Yin Z. et al. USA300 *Staphylococcus aureus* persists on multiple body sites following an infection. *BMC Microbiology.* 2018;5(18):206. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1336-z>.
 15. Al-Shayeb B., Sachdeva R., Lin-Xing Chen L.X. et al. Clades of huge phages from across Earth's ecosystems. *Nature.* 2020;578(7795):425–431. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2007-4>.
 16. Eidi S., Kamali S.A., Hajari Z. et al. Nasal and indoors fungal contamination in healthy subjects. *Health Scope.* 2016;5(1):e30033. <https://doi.org/10.17795/jhealthscope-30033>.
 17. Lazarini F., Roze E., Lannuzel A. et al. The microbiome-nose-brain axis in health and disease. *Trends Neurosci.* 2022;45(10):718–721. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.08.003>.
 18. Pereira PAB., Aho VTE., Paulin L. et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.026>.
 19. Roghmann M.C., Lydecker A.D., Hittle L. et al. Comparison of the Microbiota of Older Adults Living in Nursing Homes and the Community. *mSphere.* 2017;2(5):e00210–17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00210-17>.
 20. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A. et al. *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv.* 2015;1(5):e1400216. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400216>.
 21. Nurjadi D., Heeg K., Weber A.N.R., Zanger P. Toll-like receptor 9 (TLR-9) promotor polymorphisms and gene expression are associated with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Microbiol. Infect.* 2018;24(11):1210.e7–1210.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.014>.
 22. Vuononvirta J., Peltola V., Ilonen J. et al. The gene polymorphism of IL-17 G-152A is associated with increased colonization of *Streptococcus pneumoniae* in young finnish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(9):928–932. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000691>.
 23. Igartua C., Davenport E.R., Gilad Y. et al. Host genetic variation in mucosal immunity pathways influences the upper airway microbiome. *Microbiome.* 2017;5(11):16. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0227-5>.
 24. Proctor D.M., Relman D.A. The Landscape Ecology and Microbiota of the Human Nose, Mouth, and Throat. *Cell Host Microbe.* 2017;21(4):421–432. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.011>.
 25. Perez G.F., Pérez-Losada M., Isaza N., Rose M.C., Colberg-Poley A.M., Nino G. Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection. *J Investig Med.* 2017;65(6):984–990. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000414>.
 26. Kondratenko T.A., Sheozheva A.V. Microbiological monitoring of the upper respiratory tract microbiocenosis in newborns and premature infants in the intensive care unit and the role of probiotics in its formation. *Epidemiology.* 2017;4(49):70–72. (In Russian).
 27. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A. et al. Minimally Invasive Sampling Method Identifies Differences in Taxonomic Richness of Nasal Microbiomes in Young Infants Associated with Mode of Delivery. *Microb Ecol.* 2016;71(1):233–42. <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0663-y>.
 28. Bosch A.A.T.M., Levin E., van Houten M.A. et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine.* 2016;9:336–345. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.031>.
 29. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
 30. Mika M., Mack I., Korten I. et al. Dynamics of the nasal microbiota in infancy: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):905–912.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1909>.
 31. Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>.
 32. Li X., Sun Y., An Y. et al. Air pollution during the winter period and respiratory tract microbial imbalance in a healthy young population in Northeastern China. *Environ. Pollut.* 2019;246:972–979. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.083>.
 33. Qin T., Zhang F., Zhou H. et al. High-Level PM2.5/PM10 exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition. *Front. Microbiol.* 2019;10:54. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00054>.
 34. Niu Y., Chen R., Wang C. et al. Ozone exposure leads to changes in airway permeability, microbiota and metabolome: a randomised, double-blind, crossover trial. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2000165. <https://doi.org/10.1183/13993003.00165-2020>.
 35. Gupta S., Hjelmsø M.H., Lehtimäki J. et al. Environmental shaping of the bacterial and fungal community in infant bed dust and correlations with the airway microbiota. *Microbiome.* 2020;8(1):115. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00895-w>.

36. Hanson B., Zhou Y., Bautista E.J. et al. Characterization of the bacterial and fungal microbiome in indoor dust and outdoor air samples: a pilot study. *Env Sci Process Impacts*. 2016;18(6):713–724. <https://doi.org/10.1039/c5em00639b>.
37. Shan Y., Guo J., Fan W. et al. Modern urbanization has reshaped the bacterial microbiome profiles of house dust in domestic environments. *World Allergy Organ. J.* 2020;13(8):100452. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100452>.
38. Dannemiller K.C., Gent J.F., Leaderer B.P., Peccia J. Influence of housing characteristics on bacterial and fungal communities in homes of asthmatic children. *Indoor Air*. 2016;26(2):179–192. <https://doi.org/10.1111/ina.12205>.
39. Sharpe R.A., Bearman N., Thornton C.R. et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(1):110–122. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.002>.
40. Ciccio C.E., Barnes C., Kennedy K. et al. Home dust microbiota is disordered in homes of low-income asthmatic children. *J Asthma*. 2015;52(9):873–880. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1028076>.
41. Fu X., Norbäck D., Yuan Q. et al. Indoor microbiome, environmental characteristics and asthma among junior high school students in Johor Bahru, Malaysia. *Environ Int*. 2020;138:105664. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105664>.
42. Wagner Mackenzie B., Chang K., Zoing M. et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci Rep*. 2019;9(1):17416. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53975-9>.
43. Zhao H., Chen S., Yang F. et al. Alternation of nasopharyngeal microbiota in healthy youth is associated with environmental factors: implication for respiratory diseases. *Int J Environ Health Res*. 2022;32(5):952–962. <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1810209>.
44. 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>.
45. Hassoun A., Huff MD., Weisman D. et al. Seasonal variation of respiratory pathogen colonization in asymptomatic health care professionals: A single-center, cross-sectional, 2-season observational study. *Am J Infect Control*. 2015;43(8):865–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.04.195>.
46. Schoos A.M.M., Kragh M., Ahrens P. et al. Season of birth impacts the neonatal nasopharyngeal microbiota. *Children (Basel)*. 2020;7(5):45. <https://doi.org/10.3390/children7050045>.
47. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2021;25(1):e160–169. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702965>.
48. Bugova G., Janickova M., Uhliarova B. et al. The effect of passive smoking on bacterial colonisation of the upper airways and selected laboratory parameters in children. *Acta Otorhinolaryngol. Ital*. 2018;38(5):431–438. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1573>.
49. Douglas P., Robertson S., Gay R. et al. A systematic review of the public health risks of bioaerosols from intensive farming. *Int J Hyg Environ Health*. 2018;221(2):134–173. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.019>.
50. Kraemer J.G., Ramette A., Aebi S. et al. Influence of pig farming on the human nasal microbiota: key role of airborne microbial communities. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(6):e02470–17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02470-17>.
51. Mbareche H., Veillette M., Pilote J. et al. Bioaerosols play a major role in the nasopharyngeal microbiota content in agricultural environment. *Int J Environ Res. Public Health*. 2019;16(8):1375. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081375>.
52. Wardyn S.E., Forshey B.M., Farina S.A. et al. Swine farming is a risk factor for Infection with and high prevalence of carriage of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):59–66. <https://doi.org/10.1093/cid/civ234>.
53. Yongkiettrakul S., Maneerat K., Arechanajan B. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. *BMC Vet Res*. 2019;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1732-5>.
54. Shukla S.K., Ye Z., Sandberg S. et al. The nasal microbiota of dairy farmers is more complex than oral microbiota, reflects occupational exposure, and provides competition for staphylococci. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183898>.
55. Kraemer J.G., Aebi S., Hilty M., Oppliger A. Nasal microbiota composition dynamics after occupational change in animal farmers suggest major shifts. *Sci Total Environ*. 2021;782:146842. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146842>.
56. Wipler J., Čermáková Z., Hanzálek T. et al. Sharing bacterial microbiota between owners and their pets (dogs, cats). *Klin Mikrobiol Infekc. Lek*. 2017;23(2):48–57. Available at: <https://europepmc.org/article/med/28903168>.
57. Misic A.M., Davis M.F., Tyldsley A.S. et al. The shared microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites. *Microbiome*. 2015;3:2. <https://doi.org/10.1186/s40168-014-0052-7>.
58. Maleki A., Mirnaseri Z., Kouhsari E. et al. Asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis* in healthy children. *New Microbes New Infect*. 2020;36:100691. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100691>.
59. Ramakrishnan V.R., Holt J., Nelson L.F. et al. Determinants of the Nasal Microbiome: Pilot Study of Ef-

- fects of Intranasal Medication Use. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2018;9:2152656718789519. <https://doi.org/10.1177/2152656718789519>.
60. Wang L.M., Qiao X.L., Ai L. et al. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech*. 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
 61. Rogers G.B., Shaw D., Marsh R.L. et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax*. 2015;70(1):74–81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205826>.
 62. Bastier P.L., Lehot A., Bordenave L. et al. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(5):281–5. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.001>.
 63. Hauser L.J., Ir D., Kingdom T.T., Robertson C.E. et al. Evaluation of bacterial transmission to the paranasal sinuses through sinus irrigation. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(8):800–6. <https://doi.org/10.1002/alr.21755>.
 64. Jain R., Hoggard M., Biswas K. et al. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(1):7–15. <https://doi.org/10.1002/alr.21849>.
 65. Gladstone R.A., Devine V., Jones J. et al. Pre-vaccine serotype composition within a lineage signposts its serotype replacement — a carriage study over 7 years following pneumococcal conjugate vaccine use in the UK. *Microb Genom*. 2017;3(6):e000119. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000119>.
 66. Kaya Gursay B., Beyazova U., Oguz M.M. et al. Impact of PCV7 vaccination on nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance among children in Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(3):227–232. <https://doi.org/10.3855/jidc.10833>.
 67. Sime W.T., Aseffa A., Woldeamanuel Y. et al. Serotype and molecular diversity of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children before and after vaccination with the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):409. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4024-1>.
 68. Chonmaitree T., Jennings K., Golovko G. et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180630>.
 69. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D. et al. MRSA colonization and the nasal microbiome in adults at high risk of colonization and infection. *J Infect*. 2015;71(6):649–57. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.08.008>.
 70. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H. et al. *Corynebacterium accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. *mBio*. 2016;7(1):e01725–15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01725-15>.
 71. de Steenhuijsen P.W.A.A., Jochems S.P., Mitsi E. et al. Interaction between the nasal microbiota and *S. pneumoniae* in the context of live-attenuated influenza vaccine. *Nat Commun*. 2019;10(1):2981. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10814-9>.
 72. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F. et al. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162803>.
 73. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>.
 74. Li R., Chowdhury M.Y., Kim J.H., Kim T.H., Pathinayake P., Koo W.S. et al. Mucosally administered *Lactobacillus* surface-displayed influenza antigens (sM2 and HA2) with cholera toxin subunit A1 (CTA1) Induce broadly protective immune responses against divergent influenza subtypes. *Vet Microbiol*. 2015;179(3-4):250–63. <https://doi.org/10.1016/j.vet-mic.2015.07.020>.
 75. Tarabichi Y., Li K., Hu S., Nguyen C., Wang X., Elashoff D. et al. The administration of intranasal live attenuated influenza vaccine induces changes in the nasal microbiota and nasal epithelium gene expression profiles. *Microbiome*. 2015;3:74. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0133-2>.
 76. de Steenhuijsen P.W.A.A., Huijskens E.G., Wyllie A.L., Biesbroek G., van den Bergh M.R., Veenhoven R.H. et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderlhttps://doi.org/10.1038/ismej.2015.99.

УДК 616.36-003.826-036+618.2/.3+612.648+616-053.34-07
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.92.81.003>

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И ДАЛЬНЕЙШИЙ ПРОГНОЗ ДЛЯ ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© *Виталий Анатольевич Резник, Юрий Павлович Успенский, Полина Юрьевна Бухмирова, Александр Александрович Гнутов*

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

Контактная информация: Полина Юрьевна Бухмирова — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: polinabuhmirova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9536-816X>; SPIN: 3139-7570

Для цитирования: Резник В.А., Успенский Ю.П., Бухмирова П.Ю., Гнутов А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени во время беременности, возможные осложнения, неонатальные исходы и дальнейший прогноз для детей: обзор литературы. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):56–72. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.92.81.003>.

Поступила: 27.05.2025

Одобрена: 21.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще встречается у женщин детородного возраста. Это связано в том числе с увеличением числа молодых женщин, страдающих ожирением. Параллельно с этим возрастает и количество беременностей, которые протекают под влиянием данного заболевания. Беременность — это «стресс-тест», вызывающий значительные физиологические изменения в функции органов, которые могут предрасполагать к различным патологическим состояниям. Однако из-за мало- или бессимптомного течения ранних стадий заболевания реальная распространенность среди беременных недооценена и остается неясной. В этот важный период жизни женщины НАЖБП является одним из факторов риска развития заболеваний и осложнений со стороны как матери, так и плода. На данный момент разработаны различные индексы, основанные на лабораторных и инструментальных методах обследования, для улучшения диагностики этого состояния. Однако пока они не вошли в рутинную клиническую практику, особенно в период беременности. Кроме этого, специфическая терапия НАЖБП до сих пор не разработана, поэтому только своевременная диагностика и модификация образа жизни могут улучшить прогнозы данного заболевания. В статье представлен обзор литературы по влиянию НАЖБП на течение беременности, неонатальные исходы, а также на дальнейший прогноз для детей. На данный момент эти вопросы изучены недостаточно, что требует дальнейшей работы над этими темами, поиска новых лабораторных маркеров и инструментальных методов диагностики НАЖБП, в том числе и во время беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, беременность, новорожденный, осложнения беременности

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE DURING PREGNANCY, POSSIBLE COMPLICATIONS, NEONATAL OUTCOMES AND FUTURE PROGNOSIS FOR CHILDREN: LITERATURE REVIEW

© *Vitaly A. Reznik, Yury P. Uspenskiy, Polina Yu. Bukhmirova, Alexandr A. Gnutov*

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

Contact information: Polina Yu. Bukhmirova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: polinabuhmirova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9536-816X>; SPIN: 3139-7570

For citation: Reznik V.A., Uspenskiy Yu.P., Bukhmirova P.Yu., Gnutov A.A. Non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy, possible complications, neonatal outcomes and future prognosis for children: literature review. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):56–72. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.92.81.003>.

Received: 27.05.2025

Revised: 21.06.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Currently, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly diagnosed in women of reproductive age. This trend is partly due to the growing number of young women affected by obesity. Simultaneously, there is a rise in pregnancies occurring under the influence of this disease. Pregnancy is a “stress test” that induces significant physiological changes in organ function, potentially predisposing women to various pathological conditions. However, due to the asymptomatic or mildly symptomatic nature of the early stages of NAFLD, its true prevalence among pregnant women is underestimated and remains unclear. During this critical period of a woman's life, NAFLD poses a risk factor for the development of complications and diseases affecting both the mother and the fetus. To date, several indices based on laboratory and instrumental diagnostic methods have been developed to improve the detection of this condition. However, these have not yet been widely implemented in routine clinical practice, particularly during pregnancy. Moreover, no specific therapy for NAFLD has been established, making timely diagnosis and lifestyle modification the primary means of improving disease outcomes. This article presents a literature review on the impact of NAFLD on pregnancy progression, neonatal outcomes, and long-term prognosis for children. Currently, this issue remains insufficiently studied, highlighting the need for further research into new laboratory markers and imaging methods for diagnosing NAFLD, including during pregnancy.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, pregnancy, newborn, pregnancy complications

ВВЕДЕНИЕ

Количество выявляемых случаев неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) увеличивается параллельно с увеличением частоты ожирения и других метаболических сопутствующих заболеваний [1]. На данный момент распространенность этого заболевания в мире составляет 10–40% в зависимости от возраста, образа жизни и этнической принадлежности [2]. Не только во всем мире [3], но и в нашей стране уже более 10 лет НАЖБП занимает первое место среди неинфекционных заболеваний печени [4], а ее распространенность на 2022 год, согласно данным эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование» (ЭССЕ-РФ-2, 2022), составляет 38,5% для мужчин и 26,6% для женщин [5].

Для НАЖБП характерно мало- и бессимптомное течение [6]. При этом заболевании у пациентов, не употребляющих чрезмерного количества алкоголя, более чем в 5% гепатитов определяется макровезикулярный стеатоз [7, 8]. Верифицировать избыточное накопление жировых отложений в печени можно с

помощью ультразвукового исследования, однако его чувствительность ограничена у людей с низкой степенью стеатоза (<20–30%, по данным разных исследований) и у лиц с высоким индексом массы тела (>40 кг/м²) [5, 8]. «Золотым стандартом» диагностики является биопсия печени, но она малоприменима, так как процедура дорогостоящая, инвазивная и имеющая вероятность развития осложнений, например инфицирования, кровотечения, случайного повреждения ближайших структур [6–8]. К сожалению, в настоящее время это заболевание часто остается недиагностированным [1], так как дебют обычно протекает бессимптомно. Соответственно, реальная распространенность этого состояния может быть недооценена.

На данный момент у женщин распространенность НАЖБП увеличивается [9]. Число беременных с НАЖБП возросло почти втрое — с 10,5 на 100 000 беременностей в 2007 году до 28,9 на 100 000 в 2015 году, по данным исследователей из США [2, 10]. При анализе 18 574 225 беременностей из национальной выборки стационарных пациентов США ожирение присутствовало почти у 40% беременных с НАЖБП (по сравнению с 6–7% при других хронических заболеваниях печени) [10].

Несмотря на проведенные исследования, точная степень влияния НАЖБП у беременных на их здоровье и здоровье их детей остается неясной [11]. На данный момент исследования, которые оценивают влияние НАЖБП на беременность и рожденных детей, продолжаются.

ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность вызывает значительные физиологические изменения в функции печени, которые могут предрасполагать к различным патологическим состояниям [10, 12], выявляет женщин с риском ухудшения метаболизма в более позднем возрасте [13]. Кроме этого, уже имеющееся заболевание печени может ухудшиться во время или после беременности [14, 15], что может также негативно влиять на состояние матери и плода [10, 12, 16].

По данным наблюдений, НАЖБП может увеличивать частоту развития различных осложнений беременности (рис. 1), среди которых чаще встречаются гестационный сахарный диабет (ГСД), хроническая (ХАГ) и гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), гипертензивные осложнения (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром), преждевременные роды, низкий вес при рождении или макросомия, кесарево сечение в родах, послеродовое кровотечение, выкидыши [10, 17–35]. Кроме этого, материнская смертность, по данным одного из исследований, была более распространена при НАЖБП по сравнению с беременностью без хронических заболеваний печени [24].

В одной из публикаций были проанализированы 22 исследования, где суммарно приняли участие 13 641 пациентка с НАЖБП. По результатам беременности с НАЖБП по сравнению с контрольной группой имели в шесть раз больше шансов на исходный сахарный диабет, у них чаще встречался ГСД в исследуемую беременность или предыдущую. Кроме этого, было показано, что частота встречаемости связанных с беременностью гипертензивных состояний была значительно выше у пациенток с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. Чаще регистрировали гестационную артериальную гипертензию, а риски развития преэклампсии, эклампсии или HELLP-синдрома были почти в четыре раза выше по сравнению со здоровыми женщинами. Было показано, что такие женщины были значительно более склонны к гипертензии и до беременности. Беременности, связанные с НАЖБП, имели более чем в два раза больше шансов на послеродовое кровотечение и существенно увеличивали риск материнской смерти. У женщин с НАЖБП наблюдалось удвоение шансов преждевременных родов и рождения ребенка с большим весом для своего срока гестации [28].

В этом исследовании был дополнительно проанализирован статус курения пациенток. В результате установлено, что беременные женщины с НАЖБП чаще курили во время беременности по сравнению с контрольной группой [28]. Это доказывает тот факт, что необходима разработка новых методик по информированию пациентов о всех возможных осложнениях, к которым может привести



Рис. 1. Осложнения беременности при неалкогольной жировой болезни печени (рисунок П.Ю. Бухмировой)

Fig. 1. Complications of non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy (drawing by P.Yu. Bukhmirova)

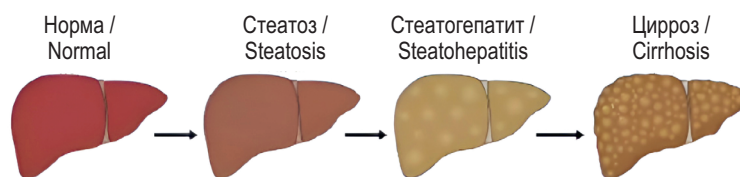


Рис. 2. Прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (рисунок П.Ю. Бухмировой)

Fig. 2. Progression of non-alcoholic fatty liver disease (drawing by P.Yu. Bukhmirova)

пренебрежение здоровым образом жизни, в том числе в период беременности.

Стоит отметить, что НАЖБП является прогрессирующим заболеванием (рис. 2). Увеличение ее тяжести может снизить фертильность, что потенциально приводит к меньшей доле детей, рожденных от матерей с тяжелой НАЖБП [11].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) тесно связан с НАЖБП. В одном из исследований было показано, что распространенность НАЖБП в группе с СПКЯ была значительно выше (32,9%), чем в контрольной группе (18,5%). При этом распространенность инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, нарушения функции печени, дислипидемии, гипертонии и метаболического синдрома у женщин с СПКЯ и НАЖБП была значительно выше, чем у женщин с СПКЯ, но без НАЖБП [36]. Это исследование доказывает вклад НАЖБП в развитие тех или иных осложнений у женщин детородного возраста, в том числе во время беременности.

Одной из целей Всемирной организации здравоохранения является снижение показателей материнской смертности к 2030 году: ее уменьшение до менее 70 на 100 000 живорождений во всем мире [37]. Учитывая осложнения, к которым может приводить НАЖБП, недостаточная диагностика и контроль этого заболевания могут мешать достижению данной цели.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Как беременность, так и НАЖБП являются инсулинорезистентными состояниями [28]. По мере течения беременности с каждым днем нарастает инсулинорезистентность, которая является основной причиной развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Инсулинорезистентность характерна для пациентов с НАЖБП, причем с прогрессированием заболевания происходит ее усиление [1, 38]. НАЖБП — печеночное проявление мета-

болического заболевания у взрослых и связана с развитием ГСД [31], что подтверждается результатами исследовательских работ [1, 2, 28, 31, 32, 39–41]. По данным одного из исследований, распространенность ГСД у беременных с НАЖБП в Австралии составила 26,0% [41].

При наличии наследственной предрасположенности к сахарному диабету (СД) и ожирению степень инсулинорезистентности становится еще больше, что приводит к развитию гипергликемии. Чаще всего ГСД не проявляется клинической картиной, характерной для дебюта СД, а даже имеющиеся симптомы гипергликемии, например частое мочеиспускание, слабость, быстрая утомляемость, снижение памяти, могут быть приняты за проявления беременности [42]. Выяснение независимых ассоциаций показателей ферментов печени и липидных маркеров с ГСД, разработка надежных прогностических биомаркеров НАЖБП во время беременности имеют существенное клиническое значение [26] и могут помочь в ранней верификации ГСД.

Кроме этого, при возникновении избыточной массы тела в результате малоподвижного образа жизни и чрезмерной калорийности пищи инсулинорезистентность также усугубляется [42–45]. Гистологическая картина НАЖБП изменяется параллельно с тяжестью ожирения, о чем свидетельствуют высокие показатели развития прогрессирующего фиброза вплоть до цирроза печени у пациентов с патологическим ожирением [1, 8]. У пациентов без ожирения НАЖБП встречается в 16%, а у пациентов с ожирением — до 90% [8, 46]. Также сейчас возрастает роль абдоминального ожирения в качестве лучшего предиктора НАЖБП, чем масса тела и индекс массы тела (ИМТ) [47–50]. Важно отметить, что, по данным исследований, НАЖБП у женщин с ИМТ >30 кг/м² существенно не влияла на риск развития осложнений, в отличие от пациенток с изначально более низким ИМТ [24, 51]. Однако при высоком ИМТ и развитии преэклампсии связь между ГСД и осложнениями была более

значимой. Вероятно, наличие НАЖБП у пациенток с высоким ИМТ, в отличие от пациенток с изначально более низким ИМТ, не способствовало дальнейшему увеличению риска [51]. Это показывает необходимость верификации НАЖБП не только у пациенток с ожирением, но и в других группах.

В одном из исследований проводилась оценка питания у беременных с НАЖБП и без нее. Было показано, что беременные с НАЖБП потребляют значительно больше углеводов и значительно меньше белка, пищевых волокон и витамина С, чем женщины без НАЖБП, соответствующие им по возрасту, цвету кожи и ИМТ, причем общее потребление калорий, липидов, витамина А, витамина Е, селена и цинка было одинаковым в обеих группах [52].

По данным исследования, риск развития ГСД был значительно повышен у участников с НАЖБП и положительно коррелировал с тяжестью стеатоза. Эта взаимосвязь между НАЖБП и ГСД оставалась значимой после учета таких факторов, как ИМТ во время УЗИ печени, возраст, предшествующий анамнез ГСД, высокое АД во время УЗИ печени и показатели инсулинорезистентности [2].

Относительно недавно в Китае был разработан Индекс Чжэцзянского университета (Zhejiang University Index, индекс ZJU). Он объединяет глюкозу плазмы натощак, уровень триглицеридов (ТГ), соотношение аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) и ИМТ для комплексной оценки метаболического статуса [52]:

$$ZJU = \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + \text{уровень глюкозы (ммоль/л)} + \text{ТГ (ммоль/л)} + 3 \cdot (\text{АЛТ/АСТ}) + 2 \text{ (для женщин)},$$

где ИМТ — индекс массы тела; ТГ — триглицериды; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

По сравнению с традиционными отдельными биомаркерами он всесторонне охватывает метаболическую дисфункцию. Индекс уже продемонстрировал более высокую прогностическую эффективность для НАЖБП в нескольких исследованиях [52–55]. Кроме этого, была определена прогностическая ценность индекса ZJU на ранних сроках беременности для выявления ГСД. Результаты показали, что индекс ZJU не только тесно связан с НАЖБП и ГСД, но и демонстрирует свое превосходство над отдельными индексами в прогнозировании риска ГСД. Это обеспечивает возможность использования простого ин-

дикатора с высокой клинической ценностью, что способствует более широкому применению в клинической практике и повышает его полезность [26].

На данный момент возникновение НАЖБП до манифестации сахарного диабета у женщин изучено недостаточно [40]. Учитывая усиление инсулинорезистентности в период беременности, возможно, есть способ выявления заболевания на раннем бессимптомном этапе. Включение НАЖБП в дифференциальную диагностику при обнаружении аномальных показателей функции печени во время беременности может помочь выявить ее на ранних этапах. Это может позволить вовремя рекомендовать изменения в образе жизни, которые могут предотвратить прогрессирование заболевания до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [56].

ГСД не только вызывает материнские осложнения, но и ассоциирован с неблагоприятными исходами для плода и новорожденного. Способы раннего выявления и лечения эффективно предотвращают прогрессирование ГСД, снижают риски осложнений во время беременности и в послеродовом периоде. Диагностика этого заболевания в соответствующий период и адекватный контроль уровня глюкозы помогают свести эти осложнения к минимуму [20, 26, 57].

Таким образом, своевременная диагностика НАЖБП может помочь в выявлении лиц, которые предрасположены к гипергликемии. После диагностики возможно введение дополнительного контроля за их состоянием, что может помочь максимально рано выявить СД и начать его терапию, а также снизить риск развития осложнений и увеличить продолжительность жизни таких пациентов.

ВЛИЯНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА РИСК РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Не только НАЖБП повышает риск ГСД, между этими заболеваниями существует и обратная связь, так как сам ГСД повышает риск развития НАЖБП. Именно поэтому в исследованиях изучались также распространенность и факторы риска НАЖБП среди женщин с предшествующим ГСД.

В одном из исследований приняли участие пациентки с ГСД в анамнезе и ИМТ 28–35 кг/м² после беременности. Диабет на момент исследования исключался с помощью глюкозо-толерантного теста. Результаты пока-

зали, что женщины, у которых количество жировых включений в печени оказалось больше среднего по данным УЗИ печени, были резистентны к инсулину независимо от ожирения. Резистентность к инсулину определялась количественно с помощью метода гипергликемического зажима, по повышенным уровням триглицеридов, С-пептида и инсулина [32].

В другом исследовании не было выявлено статистически значимой разницы в ИМТ у женщин с и без предшествующего ГСД. При этом распространенность НАЖБП оказалась выше у женщин с ГСД в анамнезе. Они также имели более высокие уровни глюкозы натощак и через 2 часа, дислипидемию, более высокий уровень инсулина и более низкую чувствительность к нему. По результатам более низкая чувствительность к инсулину и повышенная концентрация АЛТ были связаны с НАЖБП. Благодаря этому была показана большая распространенность НАЖБП у женщин без сахарного диабета с анамнезом ГСД по сравнению с женщинами без анамнеза ГСД [40].

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ГЕСТАЦИОННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Все больше исследований показывают связь НАЖБП с дальнейшим развитием кардиометаболических заболеваний [28, 44, 58, 59], в том числе и во время беременности. В одном из анализов было показано, что распространенность НАЖБП была значительно выше у женщин с преэклампсией, но сама преэклампсия не являлась независимым предиктором НАЖБП [44].

При оценке рисков возникновения связанной с беременностью гипертензии (развитие гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии или эклампсии) у пациенток с и без НАЖБП в одном из исследований на 10–14-й неделе беременности проводились ультразвуковое исследование печени и анализ крови матери для измерения уровня селенопротеина Р (SeP), который независимо связан как с НАЖБП, так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В результате риск развития связанной с беременностью гипертензии был значительно выше у женщин с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. Стеатоз II–III степени был значимым предиктором связанной с беременностью гипертензии. Уровень SeP был значительно выше у женщин с НАЖБП по сравнению с женщинами без НАЖБП, а также его уровень был значитель-

но выше у женщин, у которых впоследствии развилась связанная с беременностью гипертензия. Таким образом, УЗИ-подтверждение НАЖБП, высокий уровень SeP на 10–14-й неделе являются независимым предиктором гипертензии и ее осложнений во время беременности [21].

В исследованиях по вопросу влияния ГСД в анамнезе на наличие НАЖБП оценивался в том числе и уровень артериального давления. В группе женщин, у которых по данным УЗИ верифицировали избыточное отложение жиров в печени, наблюдалось более высокое систолическое и диастолическое артериальное давление [28, 32].

Эти факты показывают, что возможно использование вышеперечисленных маркеров для определения лиц с высоким риском развития гипертензии во время беременности и для усиления контроля за уровнем артериального давления, но для этого требуются дальнейшие исследования.

ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА НОВОРОЖДЕННОГО

НАЖБП не только влияет на здоровье матери во время беременности, но и имеет долгосрочные последствия для здоровья новорожденных. Рост плода зависит от многих факторов, но точные механизмы, регулирующие рост плода, до конца не изучены.

В одном из исследований проводилось сравнение детей, рожденных от матерей с НАЖБП, с контрольной группой (рис. 3). По сравнению с референтной группой детей, большая доля детей от матерей с НАЖБП родилась недоношенной (16,7% против 4,6%), имела низкую массу тела при рождении (10,9% против 3,4%), была маленькой для гестационного возраста (14,7% против 8,6%), большой для гестационного возраста (20,2%

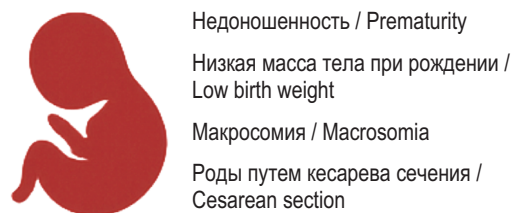


Рис. 3. Влияние неалкогольной жировой болезни печени у матери на новорожденного (рисунок П.Ю. Бухмировой)

Fig. 3. The impact of non-alcoholic fatty liver disease in the mother on the newborn (drawing by P.Yu. Bukhmirova)

против 12,1%) и была рождена с помощью кесарева сечения (32,2% против 16,0%) [10].

Материнская гипергликемия является одним из важнейших факторов роста плода, но чрезмерное увеличение веса плода также может происходить и у здоровых матерей [31]. Нарушение роста плода (как его ограничение, так и чрезмерный рост) является фактором риска перинатальной смертности и заболеваемости, нарушения развития нервной системы, ожирения, диабета, инсульта, гипертонической, ишемической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте у ребенка [13, 31, 60]. Именно поэтому в ведении беременности необходимы расширенные исследования по точному выявлению и профилактике нарушений, связанных с ростом плода [13].

В одном из исследований было показано, что наличие стеатоза II–III степени по данным УЗИ на ранних сроках беременности было связано с повышенным риском рождения ребенка с большим весом для гестационного возраста, даже после поправки на возраст, ИМТ до беременности, ГСД, уровень триглицеридов и индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Уровни адипонектина в кровотоке матери даже на 10–14-й неделе беременности были значительно ниже у женщин с крупными для своего гестационного возраста новорожденными. Показатель АЛТ ≥ 90 -го перцентиля был связан с четырехкратным увеличением риска рождения крупного плода. Циркулирующие уровни свободных жирных кислот (СЖК) в I триместре не были связаны с последующим риском рождения плода с большим весом, хотя их уровни были повышены у женщин со стеатозом II–III степени. Это предполагает, что СЖК, по крайней мере в I триместре, не является определяющим фактором для роста плода. Напротив, адипонектин в I триместре был связан как с НАЖБП, так и с рождением крупного для своего гестационного возраста новорожденного. Это позволяет предположить, что адипонектин может быть использован в качестве маркера [31].

Инсулинорезистентность печени во время беременности может приводить к повышенному высвобождению глюкозы и СЖК [31]. Перенос избыточного количества метаболических субстратов через плаценту в сочетании со стимуляцией гиперинсулинемии у плода способствует накоплению жира, что увеличивает риск формирования НАЖБП [61, 62]. Такое внутриутробное воздействие вы-

зывает долгосрочные изменения метаболизма липидов в печени, предрасполагая к НАЖБП в детском возрасте или даже у взрослых [63]. Было показано, что воздействие ожирения матери, определяемого по ИМТ до беременности, связано с более высоким содержанием жира в печени в младенчестве [64] и подростковом возрасте [65, 66]. Дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию НАЖБП со стороны матери, с большей вероятностью будут страдать ранним ожирением и НАЖБП с более серьезными гистологическими поражениями печени [67].

В исследованиях не было выявлено существенных различий при оценке новорожденных по шкале Апгар, не наблюдалось случаев ранней неонатальной смерти [22, 68], при этом отмечалось значительное увеличение распространенности неонатальной желтухи в группе НАЖБП. Анализ не выявил никаких существенных различий между новорожденными с НАЖБП и без НАЖБП по неонатальной гипогликемии, поступлению в отделение реанимации новорожденных, внутриутробной гибели плода и младенческой смерти [68].

В одном из последних исследований была проведена оценка общей смертности и заболеваемости раком у детей, рожденных от матерей с НАЖБП в период наблюдения. Было показано, что среди детей с пренатальным воздействием НАЖБП средний возраст смерти был значительно меньше по сравнению с контрольной группой (0,3 против 7,8 года). Однако нельзя исключить большую смертность в первый год жизни среди исследуемой группы детей по сравнению с контрольной по причине, что преждевременные роды и малый вес для срока гестации привели к преждевременной смерти. При стратификации по гистологической тяжести НАЖБП у матери не наблюдалось более высоких показателей смертности у детей от матерей с тяжелой формой НАЖБП по сравнению с легкой. Не было обнаружено никакой связи между тяжестью НАЖБП у матери и риском смерти или рака у детей, однако авторы исследования отмечают, что статистическая мощность этого анализа была ограничена [11].

По данным исследований, у пациенток с и без НАЖБП частота преждевременных родов до 37 недель была сопоставима, а частота преждевременных родов до 32 недель и рождение ребенка с весом < 2500 г была значительно выше в группе с НАЖБП. Нельзя исключить, что это было обусловлено тем, что избыточный вес и ожирение у матерей связа-

ны с повышенным риском преждевременных родов [11, 24, 51, 69, 70]. Желчные кислоты усиливают экспрессию рецепторов окситоцина, что потенциально может активировать сигнальный путь, повышая частоту преждевременных родов [71, 72]. Частота преждевременных родов у беременных с НАЖБП увеличивалась параллельно с повышением уровня желчных кислот [71]. Риск выкидыша до рождения первого живого ребенка у женщин с ожирением достигает 25–37% [69].

Установление НАЖБП с помощью УЗИ может помочь в раннем выявлении женщин с высоким риском выкидышей. В одном из исследований у части пациенток жировая дистрофия II степени была единственным независимым предиктором выкидышей после коррективки на возраст, индекс массы тела, уровень сахара в крови, артериальное давление и уровень гемоглобина. Кроме того, данная степень жировой дистрофии в этом исследовании была связана с 12,5-кратным увеличением риска развития ГСД [70].

Нельзя отрицать, что, возможно, более высокая частота преждевременных родов у пациенток с НАЖБП объясняется более высокой частотой сахарного диабета и гипертонической болезни различной степени тяжести, которые являются известными факторами риска преждевременных родов [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент сохраняется проблема недостаточной диагностики НАЖБП, в том числе и во время беременности. Эта проблема крайне актуальна, особенно учитывая те осложнения беременности для матери и плода, к которым она может привести, а также ожидаемое увеличение числа беременных с жировой дистрофией печени в ближайшие годы [73]. Будущие исследования должны дать более глубокое представление о механизмах развития осложнений беременности при НАЖБП, учитывая высокую распространенность этого заболевания [74].

НАЖБП напрямую связана с метаболическими нарушениями и часто предшествует их развитию [75–77], а также является основной причиной цирроза печени во время беременности [78]. Это подчеркивает необходимость ранней диагностики этого состояния для усиления контроля не только НАЖБП, но и других проявлений метаболического синдрома. Так как рутинное УЗИ органов брюшной полости не позволяет выявить небольшое

накопление жира в печени (<20–30%), необходимо разрабатывать, изучать и использовать новые диагностические инструменты, в частности эластографию с определением показателя стеатоза (CAP-score, Controlled Attenuation Parameter, контролируемый параметр затухания) [51, 79]. Это может повысить диагностику НАЖБП на более ранних этапах и уменьшить вероятность развития осложнений во время беременности. Вопрос о проведении у беременных планового скрининга на НАЖБП остается спорным. Перед этим следует проанализировать эффективность затрат, поскольку для диагностики НАЖБП требуется либо ультразвуковое, либо гистологическое исследование, что может быть сложно осуществить [39].

Специфическая терапия НАЖБП до сих пор не разработана [68], поэтому современные стратегии лечения сосредоточены на изменении образа жизни, например на правильном и сбалансированном питании, повышении физической активности [13, 74, 80, 81]. Именно поэтому необходимо продолжать разработку безопасных и эффективных фармакологических методов лечения, особенно адаптированных для беременных, для улучшения исходов беременностей для матерей и их младенцев [13, 74].

Необходимы дальнейшие исследования для изучения метаболических нарушений плода у женщин с НАЖБП и их влияния в неонатальный, младенческий и взрослый периоды [13, 76]. Несмотря на отсутствие связи между тяжестью НАЖБП у матери и риском смерти или рака у их детей, нельзя исключить, что у таких детей со временем или чаще возникают сопутствующие заболевания, включая НАЖБП, ожирение, сахарный диабет 2-го типа или другие метаболические нарушения (рис. 4). Однако такие исследования еще не проводились. Будущие наблюдения также должны установить, увеличивает ли потенциальное возникновение сопутствующих заболеваний у детей, рожденных от матерей с НАЖБП, риск преждевременной смерти [11].

В заключение стоит отметить, что, учитывая мало- и бессимптомное течение данного заболевания, вызываемые им материнские и неонатальные осложнения, необходимо свети к минимуму недостаточную диагностику НАЖБП у беременных и больше изучить ее влияние на детей. Уже сейчас известно, что любые формы НАЖБП могут приводить к различным осложнениям. Важно продолжать работу в данном направлении для поиска

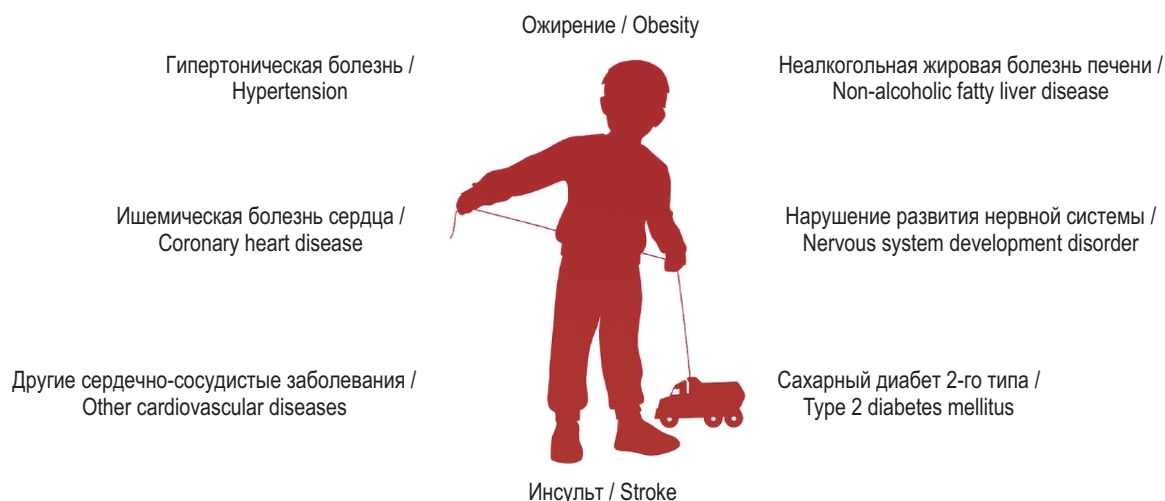


Рис. 5. Отдаленные последствия внутриутробного воздействия неалкогольной жировой болезни печени для детей (рисунок П.Ю. Бухмировой)

Fig. 5. Long-term sequelae of prenatal exposure to non-alcoholic fatty liver disease for children (drawing by P.Yu. Bukhmirova)

возможности выявления субклинической НАЖБП, в том числе во время беременности. Необходимы изучение этого вопроса, разработка новых лабораторных и инструментальных маркеров высокого риска развития дальнейших осложнений, различных просветительских проектов, сокращение факторов, способствующих ожирению, более тщательная работа с пациентами по информированию их о своем состоянии и мотивирование к модификации образа жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., Kleiner D.E., Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
2. Seung Mi Lee et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019;62:238–248. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8>.
3. Singhai A., Yadav V., Joshi R., Malik R., Kamle S. Prevalence, Metabolic Profile, and Associated Risk Factors of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in an Adult Population of India. *Cureus*. 2023;15(1):e33977. <https://doi.org/10.7759/cureus.33977>.
4. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
5. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими

- показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭСЦЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
6. Clinical guidelines “Non-alcoholic fatty liver disease”. 2024.
 7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
 8. Hamza El Hadi et al. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20092215>.
 9. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
 10. Sarka M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes, *J. of Hepatology*. 2020;73(3):516–522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>.
 11. Marxer C.A., Ebrahimi F., Bergman D., Sun J., Hagström H., Thuresson M., Stephansson O., Ludvigsson J.F. Mortality and Cancer in Offspring of Mothers With Biopsy-Proven MASLD During Pregnancy: A Nationwide Cohort Study. *Liver Int*. 2025;45(7):e70174. <https://doi.org/10.1111/liv.70174>.
 12. Yiğit Berk Şahin et al. Pregnancy & Liver Diseases, *World gastroenterology news*. 2025;30(1).
 13. Lee S.M., Kim W. Nonalcoholic fatty liver disease-based risk prediction of adverse pregnancy outcomes: Ready for prime time? *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(1):47–49. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0338>.
 14. Wolf J.L. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am*. 1996;80(5):1167–87. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70484-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70484-3).
 15. Parihar, Sangeeta, and Swatantar Singh. Perinatal outcomes and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2019;8(3):1177+. Gale Academic OneFile.
 16. Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopcic I., Majurec I., Brncic-Fischer A., Sobocan N., Hrstic I., Stimac T., Stimac D., Milic S. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018;24:4080–4090. <https://doi.org/10.12659/MSM.907723>.
 17. Luo Q., Liu G., Li Q., Lu J., Zheng W., Huang Y., Li C. Novel insights into causal effects of maternal nonalcoholic fatty liver disease on adverse pregnancy outcomes: evidence from Human Genetics and Mendelian Randomization Study. *Eur J Clin Nutr*. 2024;78(12):1041–1050. <https://doi.org/10.1038/s41430-024-01489-7>.
 18. Sohlberg S., Stephansson O., Cnattingius S., Wikström A.K. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2012;25(1):120–5. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.175>.
 19. Ziqubu K., Dlodla P.V., Mthembu S.X.H., Nkam-bule B., Mazibuko-Mbeje S.E. Low circulating levels of neuregulin 4 as a potential biomarker associated with the severity and prognosis of obesity-related metabolic diseases: a systematic review. *Adipocyte*. 2024;13(1):2390833. <https://doi.org/10.1080/21623945.2024.2390833>.
 20. Hong S., Lee S.M., Kwak S.H., Kim B.J., Koo J.N., Oh I.H., Oh S., Kim S.M., Shin S., Kim W., Joo S.K., Norwitz E.R., Louangsenlath S., Park C.W., Jun J.K., Park J.S. A Comparison of Predictive Performances between Old versus New Criteria in a Risk-Based Screening Strategy for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2020;44(5):726–736. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0126>.
 21. Jung Y.M., Lee S.M., Hong S., Koo J.N., Oh I.H., Kim B.J., Kim S.M., Kim S.Y., Kim G.M., Kyung Joo S., Shin S., Norwitz E.R., Park C.W., Jun J.K., Kim W., Park J.S. The risk of pregnancy-associated hypertension in women with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2020;40(10):2417–2426. <https://doi.org/10.1111/liv.14563>.
 22. Razieh Mohammad Jafari et al. Pregnancy outcome in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2024;17(2):180–186. <https://doi.org/10.22037/ghfbb.v17i2.2896>.
 23. Lee S.M., Cho G.J., Wi W.Y. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease as a risk factor for adverse outcomes in subsequent pregnancy: a nationwide cohort study. *Hepatol Int*. 2023;17:367–376. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10458-w>.
 24. Yiling Qian et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adverse Pregnancy Outcomes in Women With Normal Prepregnant Weight. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(2):463–471. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac567>.
 25. Lee S.M., Cho G.J., Wi W.Y. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease as a risk factor for adverse outcomes in subsequent pregnancy: a nationwide cohort study. *Hepatol Int*. 2023;17:367–376. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10458-w>.
 26. Xu Z., Li X., Wang H., Xu L., Li C. ZJU index as a predictive biomarker of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort analysis. *Front Nutr*. 2025;12:1570771. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1570771>.
 27. Herath R.P., Siriwardana S.R., Ekanayake C.D., Abeysekara V., Kodithuwakku S.U.A., Herath H.P. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215326>.

28. El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(1):52–66. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0205>.
29. Mousa N., Abdel-Razik A., Shams M., Sheta T., Zakaria S., Shabana W., Effat N., El-Diasty M., Abed S., Abd Elsalam M., Awad M., Salah M., El-Wakeel N., Deiab A.G., Eldars W. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. *Br J Biomed Sci.* 2018;75(4):197–199. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018>.
30. Hod M., Kapur A., Sacks D.A., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G.C., Roura L.C., McIntyre H.D., Morris J.L., Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(3):S173–S211. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3).
31. Lee S.M., Kim B.J., Koo J.N., Norwitz E.R., Oh I.H., Kim S.M., Kim S.Y., Kim G.M., Kwak S.H., Kim W., Joo S.K., Shin S., Vixa C., Park C.W., Jun J.K., Park J.S. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for large-for-gestational-age birthweight. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221400>.
32. Tiikkainen M., Tamminen M., Häkkinen A.-M., Bergholm R., Vehkavaara S., Halavaara J., Teramo K., Rissanen A., Yki-Järvinen H. MD. Liver-Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese Women with Previous Gestational Diabetes. 2012. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.118>.
33. Liu Y., Lu J., Xu M., Xu Y., Li M., Wang T., Zhang J., Xu B., Sun J., Dai M., Bi Y., Wang W., Ning G. Association between history of abortion and nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese women. *Ann Epidemiol.* 2013;23(3):119–23. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.002>.
34. Lao T.T. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:2–11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011>.
35. Nachshon S., Hadar E., Bardin R., Barbash-Hazan S., Borovich A., Braun M., Shmueli A. The association between chronic liver diseases and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):500. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04827-4>.
36. Qu Z., Zhu Y., Jiang J., Shi Y., Chen Z. The clinical characteristics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(9):725–32.
37. WHO. Targets of sustainable development goal 3. n.d. Available.
38. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R. et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2184–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7). Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10247):312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31645-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31645-7). Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10292):2336. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01216-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01216-2).
39. El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(1):52–66. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0205>.
40. Forbes S., Taylor-Robinson S.D., Patel N., Allan P., Walker B.R., Johnston D.G. Increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in European women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia.* 2011;54:641–647.
41. Chai T.Y.L., Rajaratnam R.M., Deng D., George J., Pasupathy D., Cheung N.W. The prevalence of gestational diabetes mellitus in women diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2021;35(9):107991. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107991>.
42. Гестационный сахарный диабет. Клинические рекомендации. МЗ РФ. 2024.
43. Li J., Hu Q., Leng J., Zhou B., Chen C., Hu Y., Chao B., Huang Z., Cao Z., An Z., Wang J., Hu D., Tao R. Global burden of metabolic-associated fatty liver disease among women of childbearing age: Trends from 1990 to 2021 and projections to 2040. *PLoS One.* 2025;20(6):e0326244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0326244>.
44. Wang N., Peng Y., Wang L., Song L., Sun B., Wei J., Wang T., Mi Y., Cui W. Risk Factors Screening for Gestational Diabetes Mellitus Heterogeneity in Chinese Pregnant Women: A Case-Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:951–961. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S295071>.
45. Tarasenko K.V., Gromova A.M., Pikul K.V., Lysenko R.B., Nesterenko L.A. Pathogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiad Lek.* 2018;71(4):801–806.
46. Nádasdi Á., Somogyi A., Igaz P., Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease — a summary and update based on the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines of 2016. *Orv Hetil.* 2018;159(45):1815–1830. (In Hungarian). <https://doi.org/10.1556/650.2018.31231>.
47. Lee J.Y. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J. Hepatol.* 2007;47:239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.007>.
48. Omagari K. et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: Incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1098–1105. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02846.x>.

49. Ha Y. et al. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;30:1666–1672. <https://doi.org/10.1111/jgh.12996>.
50. Ko Y.H. et al. The Correlation Between Body Fat, Visceral Fat, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15:304–311. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0001>.
51. Hannes Hagström et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease, *Liver international.* 2016;36(2):268–274. <https://doi.org/10.1111/liv.12902>.
52. Wang J., Xu C., Xun Y., Lu Z., Shi J., Yu C., Li Y. ZJU index: a novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Sci Rep.* 2015;5:16494. <https://doi.org/10.1038/srep16494>.
53. Ji B., Qu H., Wang H., Wei H., Deng H. The ZJU index: a useful indicator for recognizing insulin resistance in the Chinese general population. *Acta Diabetol.* 2016;53:817–23. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0878-5>.
54. Wu C., Loh Y.H., Huang H., Xu C. ZJU index as a predictive tool for diabetes incidence: insights from a population-based cohort study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:715–24. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S446042>.
55. Li L., You W., Ren W. The ZJU index is a powerful index for identifying NAFLD in the general Chinese population. *Acta Diabetol.* 2017;54:905–11. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1024-8>.
56. Page L.M., Girling J.C. A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG.* 2011;118(12):1532–5. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03070.x>.
57. Metzger B.E., Coustan D.R. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998;21(Suppl 2):B161–7.
58. Niu C., Zhang J., Khalid N., Zhu K., Syed T., Liu H., Okolo P.I. 3rd. Cardiovascular complications during delivery hospitalizations in patients with nonalcoholic fatty liver disease in pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(9):1141–1148. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002802>.
59. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
60. Ballestri S., Zona S., Targher G., Romagnoli D., Baldelli E., Nascimbeni F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:936–44.
61. Zhang B., Zhan Z., Xi S., Zhang Y., Yuan X. Association Between Maternal Creatinine to Body Weight Ratio and Small/Large for Gestational Age Newborns Among 11,734 Chinese Women. *J Epidemiol Glob Health.* 2025;15(1):70. <https://doi.org/10.1007/s44197-025-00414-w>.
62. Jessica Tyrrell et al. Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA.* 2016;315(11):1129–40. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1975>.
63. Qian-Ren Zhang et al. Early-life exposure to gestational diabetes mellitus predisposes offspring to pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2025;24(2):128–137. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.12.007>.
64. Brumbaugh D.E., Tarse P., Cree-Green M., Fenton L.Z., Brown M., Scherzinger A., Reynolds R., Alston M., Hoffman C., Pan Z., Friedman J.E., Barbour L.A. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr.* 2013;162(5):930–6.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.017>.
65. Patel S., Lawlor D.A., Callaway M., Macdonald-Wallis C., Sattar N., Fraser A. Association of maternal diabetes/glycosuria and pre-pregnancy body mass index with offspring indicators of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Pediatr.* 2016;16:47. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0585-y>.
66. Ayonrinde O.T., Oddy W.H., Adams L.A., Mori T.A., Beilin L.J., de Klerk N., Olynyk J.K. Infant nutrition and maternal obesity influence the risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Hepatol.* 2017;67(3):568–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.029>.
67. Mosca A., Panera N., Maggiore G., Alisi A. From pregnant women to infants: Non-alcoholic fatty liver disease is a poor inheritance. *J Hepatol.* 2020;73(6):1590–1592. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.043>.
68. Aliza Gross et al. Evaluation of 2-year outcomes in infants born to mothers with and without NAFLD in pregnancy, *European Journal of Pediatrics.* 2023;182:3765–3774.
69. Metwally, Mostafa et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and Sterility.* 2008;90(3):714–726.
70. Iresha Sandamali Koralegedara et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a significant predictor of gestational diabetes mellitus (GDM) and early pregnancy miscarriages — prospective study in Rajarata Pregnancy Cohort (RaPCo). *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000831. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000831>.
71. Alfredo M Germain et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00545-3](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00545-3).

72. Azzaroli F., Mazzella G., Marchesini G., Brodosi L., Petroni M.L. Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(2):127–135. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1715210>.
73. You S., Cui A.M., Hashmi S.F., Zhang X., Nadolny C., Chen Y., Chen Q., Bush X., Hurd Z., Ali W., Qin G., Deng R. Dysregulation of bile acids increases the risk for preterm birth in pregnant women. *Nat Commun*. 2020;11(1):2111. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15923-4>.
74. Zhang Y., Bu Y., Zhao R., Han C. Metabolic-associated fatty liver disease and pregnancy complications: new challenges and clinical perspectives. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2024;15:20420188241274350. <https://doi.org/10.1177/20420188241274350>.
75. Bril F., Barb D., Portillo-Sanchez P., Biernacki D., Lomonaco R., Suman A. et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65:1132–44.
76. Barker D.J. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):270–83. <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00009>.
77. Loomba R., Friedman S.L., Shulman G.I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184:2537–64.
78. Shuai R., He Y., Yang D., Zhang Y., Zhang L. Association between the atherogenic index of plasma and non-alcoholic fatty liver disease in Korean pregnant women: secondary analysis of a prospective cohort study. *Front Nutr*. 2025;12:1511952. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1511952>.
79. De Souza L.R., Berger H., Retnakaran R., Vlachou P.A., Maguire J.L., Nathens A.B., Connelly P.W., Ray J.G. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Early Pregnancy Predicts Dysglycemia in Mid-Pregnancy: Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):665–70. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.43>.
80. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективы терапии. *Практическая гастроэнтерология. Медицинский алфавит*. 2017;27(3).
81. Yang J., Shrestha A., Ramalingam L. Fishing for Solutions: How Pre-Conceptional Fish Oil Supplementation in Obese Fathers Reduces Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Offspring Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2025;69(5):e202400452. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400452>.
- ty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
2. Seung Mi Lee et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019;62:238–248. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8>.
3. Singhai A., Yadav V., Joshi R., Malik R., Kamle S. Prevalence, Metabolic Profile, and Associated Risk Factors of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in an Adult Population of India. *Cureus*. 2023;15(1):e33977. <https://doi.org/10.7759/cureus.33977>.
4. Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in different regions of the Russian Federation, diagnostic and therapeutic approaches in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>. (In Russian).
5. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarova-ya E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Maksimov S.A., Karamnova N.S., Soplenkova A.G., Filichkina E.M., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., Redko A.N., Yakushin S.S., Drapkina O.M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. (In Russian).
6. Clinical guidelines “Non-alcoholic fatty liver disease”. 2024.
7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
8. Hamza El Hadi et al. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20092215>.
9. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
10. Monika Sarka et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes, *J. of Hepatology*. 2020;73(3):516–522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>.
11. Marxer C.A., Ebrahimi F., Bergman D., Sun J., Hagström H., Thuresson M., Stephansson O., Ludvigsson J.F. Mortality and Cancer in Offspring of Mothers With Biopsy-Proven MASLD During Pregnancy: A Nationwide Cohort Study. *Liver Int*. 2025;45(7):e70174. <https://doi.org/10.1111/liv.70174>.

REFERENCES

1. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., Kleiner D.E., Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fat-

12. Yiğit Berk Şahin et al. Pregnancy & Liver Diseases, World gastroenterology news. 2025;30(1).
13. Lee S.M., Kim W. Nonalcoholic fatty liver disease-based risk prediction of adverse pregnancy outcomes: Ready for prime time? Clin Mol Hepatol. 2022;28(1):47–49. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0338>.
14. Wolf J.L. Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am. 1996;80(5):1167–87. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70484-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70484-3).
15. Parihar, Sangeeta, and Swatantar Singh. Perinatal outcomes and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2019;8(3):1177+. Gale Academic OneFile.
16. Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopcic I., Majurec I., Brncic-Fischer A., Sobocan N., Hrstic I., Stimac T., Stimac D., Milic S. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. Med Sci Monit. 2018;24:4080–4090. <https://doi.org/10.12659/MSM.907723>.
17. Luo Q., Liu G., Li Q., Lu J., Zheng W., Huang Y., Li C. Novel insights into causal effects of maternal nonalcoholic fatty liver disease on adverse pregnancy outcomes: evidence from Human Genetics and Mendelian Randomization Study. Eur J Clin Nutr. 2024;78(12):1041–1050. <https://doi.org/10.1038/s41430-024-01489-7>.
18. Sohlberg S., Stephansson O., Cnattingius S., Wikström A.K. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. Am J Hypertens. 2012;25(1):120–5. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.175>.
19. Ziqubu K., Dlodla P.V., Mthembu S.X.H., Nkambule B., Mazibuko-Mbeje S.E. Low circulating levels of neuregulin 4 as a potential biomarker associated with the severity and prognosis of obesity-related metabolic diseases: a systematic review. Adipocyte. 2024;13(1):2390833. <https://doi.org/10.1080/21623945.2024.2390833>.
20. Hong S., Lee S.M., Kwak S.H., Kim B.J., Koo J.N., Oh I.H., Oh S., Kim S.M., Shin S., Kim W., Joo S.K., Norwitz E.R., Louangsenlath S., Park C.W., Jun J.K., Park J.S. A Comparison of Predictive Performances between Old versus New Criteria in a Risk-Based Screening Strategy for Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2020;44(5):726–736. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0126>.
21. Jung Y.M., Lee S.M., Hong S., Koo J.N., Oh I.H., Kim B.J., Kim S.M., Kim S.Y., Kim G.M., Kyung Joo S., Shin S., Norwitz E.R., Park C.W., Jun J.K., Kim W., Park J.S. The risk of pregnancy-associated hypertension in women with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2020;40(10):2417–2426. <https://doi.org/10.1111/liv.14563>.
22. Razieh Mohammad Jafari et al. Pregnancy outcome in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2024;17(2):180–186. <https://doi.org/10.22037/ghfbb.v17i2.2896>.
23. Lee S.M., Cho G.J., Wi W.Y. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease as a risk factor for adverse outcomes in subsequent pregnancy: a nationwide cohort study. Hepatol Int. 2023;17:367–376. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10458-w>.
24. Yiling Qian et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adverse Pregnancy Outcomes in Women With Normal Prepregnant Weight. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023;108(2):463–471. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac567>.
25. Lee S.M., Cho G.J., Wi W.Y. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease as a risk factor for adverse outcomes in subsequent pregnancy: a nationwide cohort study. Hepatol Int. 2023;17:367–376. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10458-w>.
26. Xu Z., Li X., Wang H., Xu L., Li C. ZJU index as a predictive biomarker of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort analysis. Front Nutr. 2025;12:1570771. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1570771>.
27. Herath R.P., Siriwardana S.R., Ekanayake C.D., Abeysekera V., Kodithuwakku S.U.A., Herath H.P. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study. PLoS One. 2019;14(4):e0215326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215326>.
28. El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. Clin Mol Hepatol. 2022;28(1):52–66. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0205>.
29. Mousa N., Abdel-Razik A., Shams M., Sheta T., Zakaria S., Shabana W., Effat N., El-Diasty M., Abed S., Abd Elsalam M., Awad M., Salah M., El-Wakeel N., Deiab A.G., Eldars W. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. Br J Biomed Sci. 2018;75(4):197–199. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018>.
30. Hod M., Kapur A., Sacks D.A., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G.C., Roura L.C., McIntyre H.D., Morris J.L., Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet. 2015;131(3):S173–S211. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3).
31. Lee S.M., Kim B.J., Koo J.N., Norwitz E.R., Oh I.H., Kim S.M., Kim S.Y., Kim G.M., Kwak S.H., Kim W., Joo S.K., Shin S., Vixa C., Park C.W., Jun J.K., Park J.S. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for large-for-gestational-age birthweight. PLoS One. 2019;14(8):e0221400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221400>.

32. Tiikkainen M., Tamminen M., Häkkinen A.-M., Berg-holm R., Vehkavaara S., Halavaara J., Teramo K., Rissanen A., Yki-Järvinen H. MD. Liver-Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese Women with Previous Gestational Diabetes. 2012. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.118>.
33. Liu Y., Lu J., Xu M., Xu Y., Li M., Wang T., Zhang J., Xu B., Sun J., Dai M., Bi Y., Wang W., Ning G. Association between history of abortion and nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese women. *Ann Epidemiol.* 2013;23(3):119–23. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.002>.
34. Lao T.T. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:2–11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011>.
35. Nachshon S., Hadar E., Bardin R., Barbash-Hazan S., Borovich A., Braun M., Shmueli A. The association between chronic liver diseases and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):500. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04827-4>.
36. Qu Z., Zhu Y., Jiang J., Shi Y., Chen Z. The clinical characteristics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(9):725–32.
37. WHO. Targets of sustainable development goal 3. n.d. Available.
38. Younossi Z.M., Ratzliff V., Loomba R. et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2184–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7). Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10247):312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31645-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31645-7). Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10292):2336. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01216-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01216-2).
39. El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(1):52–66. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0205>.
40. Forbes S., Taylor-Robinson S.D., Patel N., Allan P., Walker B.R., Johnston D.G. Increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in European women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia.* 2011;54:641–647.
41. Chai T.Y.L., Rajaratnam R.M., Deng D., George J., Pasupathy D., Cheung N.W. The prevalence of gestational diabetes mellitus in women diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2021;35(9):107991. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107991>.
42. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. Klinicheskie rekomendatsii. MZ RF, 2024. (In Russian).
43. Li J., Hu Q., Leng J., Zhou B., Chen C., Hu Y., Chao B., Huang Z., Cao Z., An Z., Wang J., Hu D., Tao R. Global burden of metabolic-associated fatty liver disease among women of childbearing age: Trends from 1990 to 2021 and projections to 2040. *PLoS One.* 2025;20(6):e0326244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0326244>.
44. Wang N., Peng Y., Wang L., Song L., Sun B., Wei J., Wang T., Mi Y., Cui W. Risk Factors Screening for Gestational Diabetes Mellitus Heterogeneity in Chinese Pregnant Women: A Case-Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:951–961. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S295071>.
45. Tarasenko K.V., Gromova A.M., Pikul K.V., Lysenko R.B., Nesterenko L.A. Pathogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiad Lek.* 2018;71(4):801–806.
46. Nádásdi Á., Somogyi A., Igaz P., Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease — a summary and update based on the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines of 2016. *Orv Hetil.* 2018;159(45):1815–1830. Hungarian. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31231>.
47. Lee J.Y. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol.* 2007;47:239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.007>.
48. Omagari K. et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: Incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1098–1105. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02846.x>.
49. Ha Y. et al. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1666–1672. <https://doi.org/10.1111/jgh.12996>.
50. Ko Y.H. et al. The Correlation Between Body Fat, Visceral Fat, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15:304–311. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0001>.
51. Hannes Hagström et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease, *Liver international.* 2016;36(2):268–274. <https://doi.org/10.1111/liv.12902>.
52. Wang J., Xu C., Xun Y., Lu Z., Shi J., Yu C., Li Y. ZJU index: a novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Sci Rep.* 2015;5:16494. <https://doi.org/10.1038/srep16494>.
53. Ji B., Qu H., Wang H., Wei H., Deng H. The ZJU index: a useful indicator for recognizing insulin resistance in the Chinese general population. *Acta Diabetol.* 2016;53:817–23. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0878-5>.
54. Wu C., Loh Y.H., Huang H., Xu C. ZJU index as a predictive tool for diabetes incidence: insights from a population-based cohort study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:715–24. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S446042>.

55. Li L., You W., Ren W. The ZJU index is a powerful index for identifying NAFLD in the general Chinese population. *Acta Diabetol.* 2017;54:905–11. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1024-8>.
56. Page L.M., Girling J.C. A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG.* 2011;118(12):1532–5. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03070.x>.
57. Metzger B.E., Coustan D.R. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998;21 (Suppl 2):B161–7.
58. Niu C., Zhang J., Khalid N., Zhu K., Syed T., Liu H., Okolo P.I. 3rd. Cardiovascular complications during delivery hospitalizations in patients with nonalcoholic fatty liver disease in pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(9):1141–1148. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002802>.
59. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
60. Ballestri S., Zona S., Targher G., Romagnoli D., Baldelli E., Nascimbeni F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:936–44.
61. Zhang B., Zhan Z., Xi S., Zhang Y., Yuan X. Association Between Maternal Creatinine to Body Weight Ratio and Small/Large for Gestational Age Newborns Among 11,734 Chinese Women. *J Epidemiol Glob Health.* 2025;15(1):70. <https://doi.org/10.1007/s44197-025-00414-w>.
62. Jessica Tyrrell et al. Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA.* 2016;315(11):1129–40. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1975>.
63. Qian-Ren Zhang et al. Early-life exposure to gestational diabetes mellitus predisposes offspring to pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2025;24(2):128–137. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.12.007>.
64. Brumbaugh D.E., Tarse P., Cree-Green M., Fenton L.Z., Brown M., Scherzinger A., Reynolds R., Alston M., Hoffman C., Pan Z., Friedman J.E., Barbour L.A. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr.* 2013;162(5):930–6.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.017>.
65. Patel S., Lawlor D.A., Callaway M., Macdonald-Wallis C., Sattar N., Fraser A. Association of maternal diabetes/glycosuria and pre-pregnancy body mass index with offspring indicators of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Pediatr.* 2016;16:47. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0585-y>.
66. Ayonrinde O.T., Oddy W.H., Adams L.A., Mori T.A., Beilin L.J., de Klerk N., Olynyk J.K. Infant nutrition and maternal obesity influence the risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Hepatol.* 2017;67(3):568–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.029>.
67. Mosca A., Panera N., Maggiore G., Alisi A. From pregnant women to infants: Non-alcoholic fatty liver disease is a poor inheritance. *J Hepatol.* 2020;73(6):1590–1592. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.043>.
68. Aliza Gross et al. Evaluation of 2-year outcomes in infants born to mothers with and without NAFLD in pregnancy. *European Journal of Pediatrics.* 2023;182:3765–3774.
69. Metwally, Mostafa et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and Sterility.* 2008;90(3):714–726.
70. Iresha Sandamali Koralegedara et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a significant predictor of gestational diabetes mellitus (GDM) and early pregnancy miscarriages — prospective study in Rajarata Pregnancy Cohort (RaPCo). *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000831. <https://doi.org/10.1136/bmj-gast-2021-000831>.
71. Alfredo M Germain et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00545-3](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00545-3).
72. Azzaroli F., Mazzella G., Marchesini G., Brodosi L., Petroni M.L. Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(2):127–135. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1715210>.
73. You S., Cui A.M., Hashmi S.F., Zhang X., Nadolny C., Chen Y., Chen Q., Bush X., Hurd Z., Ali W., Qin G., Deng R. Dysregulation of bile acids increases the risk for preterm birth in pregnant women. *Nat Commun.* 2020;11(1):2111. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15923-4>.
74. Zhang Y., Bu Y., Zhao R., Han C. Metabolic-associated fatty liver disease and pregnancy complications: new challenges and clinical perspectives. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024;15:20420188241274350. <https://doi.org/10.1177/20420188241274350>.
75. Bril F., Barb D., Portillo-Sanchez P., Biernacki D., Lomonaco R., Suman A. et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2017;65:1132–44.
76. Barker D.J. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):270–83. <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00009>.

77. Loomba R., Friedman S.L., Shulman G.I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184:2537–64.
78. Shuai R., He Y., Yang D., Zhang Y., Zhang L. Association between the atherogenic index of plasma and non-alcoholic fatty liver disease in Korean pregnant women: secondary analysis of a prospective cohort study. *Front Nutr*. 2025;12:1511952. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1511952>.
79. De Souza L.R., Berger H., Retnakaran R., Vlachou P.A., Maguire J.L., Nathens A.B., Connelly P.W., Ray J.G. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Early Pregnancy Predicts Dysglycemia in Mid-Pregnancy: Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):665–70. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.43>.
80. Uspenskiy Yu.P., Balukova E.V. Non-alcoholic fatty liver disease: current therapeutic prospects. *Practical Gastroenterology*. Medical Alphabet. 2017;27(30). (In Russian).
81. Yang J., Shrestha A., Ramalingam L. Fishing for Solutions: How Pre-Conceptional Fish Oil Supplementation in Obese Fathers Reduces Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Offspring Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2025;69(5):e202400452. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400452>.

УДК 616.74-009.7-053.2/.7-07-08-001.891.3/.5
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.35.32.004>

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ФИБРОМИАЛГИИ: К 40-ЛЕТИЮ ПЕРВОГО ОПИСАНИЯ. ЧАСТЬ III. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

© Андрей Вячеславович Сантимов, Северин Вячеславович Гречаный,
Геннадий Айзикович Новик

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

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

Для цитирования: Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. История изучения ювенильной фибромиалгии:
к 40-летию первого описания. Часть III. Лечение и прогноз. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):73–91.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.35.32.004>.

Поступила: 10.03.2025

Одобрена: 27.04.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. М.В. Yunus и А.Т. Masi в феврале 1985 года впервые описали 33 случая ювенильной первичной фибромиалгии (ЮФМ) и предложили ее диагностические критерии, однако и 40 лет спустя практикующие врачи зачастую испытывают затруднения при ее диагностике и лечении. Это во многом связано с недостаточной информированностью детских врачей о данной проблеме, так как в доступной зарубежной литературе информации о ЮФМ на несколько порядков меньше, чем о фибромиалгии у взрослых пациентов, а в русскоязычных научных статьях вопросы ЮФМ практически не обсуждаются. Большинство опубликованных ранее обзоров литературы, посвященной ЮФМ, как правило, приводят информацию не только непосредственно о ней, но и в большей степени о фибромиалгии у взрослых, что не вполне корректно, так как существует целый ряд уникальных особенностей ЮФМ и ее отличий от фибромиалгии у взрослых. Цель настоящего обзора — обобщить оригинальные исследования ЮФМ, избегая ссылок на исследования с участием только взрослых пациентов. В части III статьи приведены данные о лечении и прогнозе ЮФМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибромиалгия, дети, ювенильная фибромиалгия, лечение, прогноз

THE HISTORY OF THE STUDY OF JUVENILE FIBROMYALGIA: TO THE 40TH ANNIVERSARY OF THE FIRST DESCRIPTION. PART III. TREATMENT AND PROGNOSIS

© Andrey V. Santimov, Severin V. Grechanyi, Gennadiy A. Novik

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

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

For citation: Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. The history of the study of juvenile fibromyalgia: to the 40th anniversary of the first description. Part III. Treatment and prognosis. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):73–91.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.35.32.004>.

Received: 10.03.2025

Revised: 27.04.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. M.B. Yunus and A.T. Masi in February 1985 first described 33 cases of juvenile primary fibromyalgia and proposed its diagnostic criteria, however, 40 years later, practitioners often have difficulties in its diagnosis and treatment. This is largely due to the lack of awareness

of pediatricians about this problem, since in the available foreign literature there is several orders of magnitude less information about juvenile fibromyalgia than about fibromyalgia in adult patients, and in Russian-language scientific articles the issues of juvenile fibromyalgia are practically not discussed. Most previously published literature reviews on juvenile fibromyalgia, as a rule, provide information not only directly about it, but also, to a greater extent, about fibromyalgia in adults, which is not entirely correct, since there are a number of unique features of juvenile fibromyalgia and its differences from fibromyalgia in adults. The purpose of this review is to summarize the original studies of juvenile fibromyalgia, avoiding references to studies involving only adult patients. Part III of the article provides data on the treatment and prognosis of juvenile fibromyalgia.

KEYWORDS: fibromyalgia, children, juvenile fibromyalgia, treatment, prognosis

ВВЕДЕНИЕ

В обзоре представлены данные о подходах к медикаментозной и немедикаментозной терапии фибромиалгии (ФМ) у детей и исходах ювенильной ФМ (ЮФМ) у повзрослевших пациентов. Данная статья — третья из цикла обзорных статей, приуроченных к юбилею первого описания ЮФМ.

ОБЗОР ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Основной целью терапии ЮФМ является улучшение качества жизни юных пациентов за счет облегчения боли и улучшения функционирования. Лечение должно начинаться с немедикаментозных методов, прежде всего с физических упражнений и психотерапии. Мультидисциплинарный подход, сочетающий когнитивно-поведенческую терапию и методы, основанные на физических упражнениях, в настоящее время является стандартом лечения ЮФМ. Очень важно признавать, что боль пациента реальна, и подчеркивать, что она не опасна. Необходимо сообщать пациентам и их родителям, что хотя боль может длиться неопределенный период времени и способа немедленного избавления от нее не существует, предлагаются различные терапевтические стратегии, которые могут уменьшить боль с течением времени. Постановка цели — вести полноценную жизнь, несмотря на боль, подчеркивание важности влияния различных факторов образа жизни и лечение коморбидных аффективных расстройств имеют решающее значение в ведении пациентов с ЮФМ.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время доказательства эффективности фармацевтических препаратов для

лечения ЮФМ крайне ограничены. В то время как для лечения ФМ у взрослых одобрено несколько лекарственных препаратов (дулоксетин, милнаципран, прегабалин), для лечения ЮФМ к настоящему времени до сих пор не одобрено ни одного препарата.

Циклобензаприн, структурно сходный с трициклическими антидепрессантами, миорелаксант, является одним из самых часто назначаемых в мире лекарственных препаратов при ФМ у взрослых, однако рандомизированных плацебо-контролируемых исследований циклобензаприна при ЮФМ до настоящего времени не проводилось.

Под наблюдением T.J. Romano в 1991 году находились 15 детей с ЮФМ (в возрасте 16 лет и младше, средний возраст 13 лет, 10 девочек и 5 мальчиков), ни один из которых не реагировал на салицилаты или другие противовоспалительные препараты, но большинство из них (73%) ответили на лечение циклобензаприном, средняя суточная доза которого составляла 12,75 мг (диапазон от 5 до 25 мг в сутки), однако длительность наблюдения за пациентами в данной публикации не была указана [1].

L. Saccomani и соавт. в 1993 году опубликовали 2 клинических случая ЮФМ (девочка 11 лет, мальчик 7 лет). Состояние обоих пациентов улучшилось после лечения антидепрессантами (амитриптилин и тразодон) [2].

H. Bassan и соавт. в 1995 году опубликовали клинический случай ЮФМ у мальчика 14 лет с неэффективностью ацетоминофена, напроксена, диклофенака и плацебо, у которого после инъекции 3 мл 2% раствора лидокаина, смешанного с 60 мг метилпреднизолона, в правую перифасеточную область II поясничного позвонка, интенсивность боли резко снизилась, но в течение нескольких часов вернулась к прежнему уровню. Аналогичная локальная инъекционная терапия была повторена три недели спустя. Через месяц после начала лечения боль и дезадаптация значительно уменьшились. Допол-

нительно было проведено лечение с помощью чрескожной электрической стимуляции нервов. Впоследствии все жалобы были полностью купированы [3].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в исследовании 2008 года проанализировали медикаментозную терапию, получаемую 76 подростками, страдающими ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 14,89 года, 66 девочек и 10 мальчиков). Наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами оказались трициклические антидепрессанты (47,4%), нестероидные противовоспалительные препараты (42,1%), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (19,7%) и антиконвульсанты (17,1%) [4].

E.N. Mariutto и соавт. в 2012 году опубликовали результаты первого пилотного клинического исследования лекарственного препарата при ЮФМ, в качестве которого был выбран селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин, который планировалось назначать в стартовой дозе 10 мг ежедневно (которая в зависимости от эффективности и переносимости могла варьировать от 10 до 60 мг) у 10 девочек-подростков с ЮФМ (средний возраст 15,3 года), 4 из них не прошли скрининг в связи с риском суицида, зависимостью от каннабиса, наличием биполярного расстройства и неспособностью отказаться от амитриптилина, принимаемого из-за мигрени. Конечные дозы флуоксетина составляли 10 мг/сут у 1 пациентки, 20 мг/сут у 3 и 40 мг/сут у 2 пациенток. Нежелательными явлениями были тошнота у 4 пациенток, усиливающиеся головные боли у 2, бессонница у 1, головокружение у 1, усталость у 1, боль в груди у 1, диарея у 2, непроизвольные судорожные движения у 1 и снижение аппетита у 1 пациентки. Одна пациентка досрочно прекратила участие в исследовании из-за усиливающейся головной боли и усталости. Другая пациентка не соблюдала протокол и употребляла опиоиды и каннабис на протяжении всего исследования, и также была исключена. У 4 пациенток, которые соблюдали протокол и прошли все 12 недель лечения флуоксетином, наблюдалось уменьшение боли и общего влияния ФМ, однако большинство пациенток хорошо переносили только относительно низкие дозы флуоксетина [5].

В исследование L.M. Arnold и соавт. 2015 года было включено 116 пациентов с ЮФМ (возраст от 13 до 17 лет, средний возраст 15,6 года, 98 девочек и 18 мальчиков), которые получали селективный ингибитор

обратного захвата серотонина и норадреналина милнаципран в течение 8 недель, начиная с 12,5 мг/сут в первый день приема, при хорошей переносимости дозу милнаципрана постепенно увеличивали до 100 мг/сут, разделенную на 2 приема. Пациенты, которые не переносили минимальную дозу 50 мг/сут, были исключены из исследования. 20 пациентов, достигших уменьшения интенсивности боли более чем на 50%, подверглись двойной слепой рандомизации (1:2) на плацебо или продолжение лечения милнаципраном в течение 8 недель. Первичной конечной точкой предполагалась потеря терапевтического эффекта в течение периода двойного слепого исследования. Всем пациентам, включая тех, кто не соответствовал критериям рандомизации для проведения двойного слепого исследования, было разрешено принять участие в расширенном открытом исследовании с применением препарата милнаципран сроком до 52 недель. Программа лечения милнаципраном была прекращена досрочно из-за небольшого числа участников. Поскольку для участия в двойном слепом исследовании были рандомизированы только 20 пациентов, статистический анализ конечной точки потери терапевтического эффекта не проводился. Тем не менее 116 пациентов прошли начальный этап открытого исследования, а 57 приняли участие в расширенном исследовании. Их опыт дает предварительную информацию о применении милнаципрана у пациентов с ЮФМ. В течение обоих периодов применения препарата наблюдалось значительное улучшение показателей интенсивности боли, общей тяжести заболевания, качества жизни, усталости и тревожности. Неожданных проблем с безопасностью обнаружено не было. Наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в ходе лечения, были тошнота, головная боль, рвота и головокружение, наблюдалось увеличение средней частоты сердечных сокращений и артериального давления, что соответствовало профилю побочных эффектов у взрослых пациентов с ФМ. Таким образом, результаты открытого исследования дают предварительные доказательства того, что милнаципран может улучшать симптомы ЮФМ, при этом профиль безопасности и переносимости препарата соответствует опыту применения у взрослых пациентов с ФМ, однако для подтверждения этих результатов необходимо проведение контролируемых исследований [6].

L.M. Arnold и соавт. в 2016 году опубликовали результаты 15-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования и 6-месячного открытого исследования безопасности противосудорожного препарата прегабалин в гибких дозах (начиная с 75 мг/сут с конца 1-й недели и увеличивая дозировку каждую неделю в течение 3-недельного периода, основываясь на оценке безопасности и переносимости препарата исследователями, до оптимизированной дозировки 75, 150, 300 и 450 мг/сут соответственно, средняя доза 244,5 мг/сут для лечения ЮФМ у 107 подростков (возраст от 12 до 17 лет, средний возраст 14,7 года, 92 девочки и 15 мальчиков), которые были рандомизированы для лечения (54 — прегабалином, 53 — плацебо), 80 из них завершили исследование (44 пациента из группы исследования, 36 из группы сравнения). Улучшение средней оценки боли в конечной точке при приеме прегабалина по сравнению с плацебо не было статистически значимым, однако при приеме прегабалина по сравнению с плацебо наблюдались значительные улучшения во вторичных результатах, таких как изменение оценки боли по отдельным неделям (в течение 10 из 15 недель) и общее впечатление пациентов о происходящих изменениях. Тенденции к улучшению при приеме прегабалина других вторичных показателей, таких как качество сна и данные опросника влияния ФМ на пациента, были незначительными. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме прегабалина были головокружение, головная боль, утомляемость, сонливость и тошнота, в основном легкая. У шести пациентов были серьезные нежелательные явления (3 в группе прегабалина — мигрень, желчнокаменная болезнь и большое депрессивное расстройство и 3 в группе плацебо — у одного пациента наблюдались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота и головная боль, у другого пациента — подавленное настроение и эмоциональные нарушения, а также анемия у третьего пациента). При физикальном обследовании, в том числе при неврологическом осмотре, оценке жизненно важных функций, результатах лабораторных анализов и электрокардиограммы, не было выявлено клинически значимых изменений. Безопасность применения прегабалина у подростков с ЮФМ соответствовала данным о его безопасности при ФМ у взрослых. Таким образом, прегабалин существенно не улучшал среднюю оценку боли у подростков с ЮФМ,

но были отмечены значительные улучшения в отношении вторичных показателей, характеризующих боль и ощущение пациентами происходящих изменений, при показателях безопасности, сопоставимых с таковыми у взрослых пациентов с ФМ [7].

H.P. Upadhyaya и соавт. в 2019 году опубликовали результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности ежедневного приема селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина в дозе 30 или 60 мг в зависимости от переносимости у 184 подростков с ЮФМ (возраст от 13 до 17 лет, средний возраст 15,53 года, 138 девочек и 46 мальчиков), которые были рандомизированы для получения дулоксетина (91 пациент) или плацебо (93 пациента). 149 пациентов (74 получали дулоксетин, 75 — плацебо) завершили 13-недельный период двойного слепого исследования, после чего 106 пациентов (56, получавших дулоксетин, 50 — плацебо), перешли в 26-недельную открытую фазу исследования безопасности дулоксетина. Первичной конечной точкой было среднее изменение средней тяжести боли от исходного уровня до 13-й недели, которая статистически значимо не отличалась как между дулоксетином и плацебо, так и между двумя возможными дозами дулоксетина. Тем не менее у значительно большего числа пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с плацебо, наблюдалось снижение выраженности боли на 30 и 50% соответственно. Показатель пациентов, сообщивших по крайней мере об одном нежелательном явлении, возникшем в результате лечения, был выше в группе, принимавшей дулоксетин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (82,42% против 62,37% соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота, рвота, головная боль и снижение аппетита. О серьезных нежелательных явлениях сообщили два пациента, получавших дулоксетин (аппендицит у одного пациента, суицидальные мысли у второго пациента), и ни один пациент среди получавших плацебо. Общий профиль безопасности дулоксетина при ЮФМ был аналогичен тому, о котором сообщалось ранее в ходе исследований дулоксетина у детей по другим показаниям (генерализованное тревожное расстройство, большое депрессивное расстройство), равно как и при ФМ у взрослых пациентов [8].

M.P. Hengartner и M. Plöderl в 2021 году [9] провели повторный анализ плацебо-конт-

ролируемого исследования дулоксетина при ЮФМ, основанный на статье Н.Р. Upadhyaya и соавт., опубликованной в 2019 году [8]. Авторы обнаружили, что в течение плацебо-контролируемого периода исследования в группе из 91 пациента, получавших дулоксетин, было зарегистрировано 4 серьезных побочных психиатрических явления, связанных с лечением, 2 из которых были суицидальными мыслями или суицидальным поведением, либо зарегистрированными как серьезные нежелательные явления, либо приведшими к прекращению лечения. В группе из 93 пациентов, принимавших плацебо, не было зарегистрировано серьезных психических расстройств — таким образом, предполагаемый уровень заболеваемости ими составил 4,4% в группе лечения против 0% в группе сравнения, что было статистически значимо. За все время исследования, включая плацебо-контролируемый период и открытую фазу исследования, у пациентов, получавших дулоксетин (время воздействия от 23 до 39 недель в зависимости от того, были ли участники рандомизированы на дулоксетин или плацебо в I фазу исследования), было зарегистрировано в общей сложности 7 случаев суицидальных мыслей или суицидального поведения, а когда к ним добавили другие тяжелые психические расстройства (в основном расстройства настроения, вызванные лечением), то в общей сложности было зарегистрировано 14 случаев психиатрических нежелательных явлений, расцененных как серьезные или оказавшихся причиной прекращения лечения (частота встречаемости 8,4%). Как было указано выше, у пациентов, рандомизированных в группу плацебо (время воздействия 13 недель), не было зарегистрировано ни одного суицидального или другого тяжелого психиатрического события (0%). Таким образом, как суицидальные мысли или суицидальное поведение, так и любые другие серьезные психические побочные явления значительно чаще возникали у пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с плацебо, но это следует интерпретировать с осторожностью из-за разницы во времени воздействия. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что антидепрессанты могут подвергать подростков риску суицида и других серьезных психических расстройств, даже если исходным показанием к их назначению была не тревога или депрессия, а ЮФМ [9].

Другая проблема, связанная с медикаментозной терапией, с которой часто сталкиваются

пациенты с ЮФМ, — это полипрагмазия. S. Habib и соавт. в 2021 году опубликовали клиническое наблюдение ЮФМ у девочки 17 лет, получавшей ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты, триптаны, габапентин, прегабалин, флуоксетин, блокады нервных окончаний и ботулинотерапию, которые оказались безуспешными, и пациентка оставалась прикованной к инвалидному креслу, будучи не в состоянии передвигаться самостоятельно. Поворотным моментом стало то, что пациентка приступила к физической реабилитации и когнитивно-поведенческой терапии, на которые она реагировала очень хорошо, и все лекарства были отменены [10].

S.H. Alkhawashki и соавт. в 2024 году опубликовали клиническое наблюдение высокой эффективности комбинированной терапии, включавшей фармакологическое вмешательство с применением дулоксетина и немедикаментозное вмешательство с использованием 16-недельного курса межличностной психотерапии у 16-летней девочки-подростка с ЮФМ и стойким депрессивным расстройством [11].

В нашей статье 2024 года, на основании полученных ранее данных о существенной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ФМ у взрослых, мы обсуждали возможные перспективы применения различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении ЮФМ как минимум при коморбидности ЮФМ с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, однако публикаций, сообщающих о таком опыте, до настоящего времени не было [12].

МЕТОДЫ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ И КОМПЛЕМЕНТАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

В связи с весьма ограниченными возможностями медикаментозной терапии ЮФМ пациенты и их родители достаточно часто прибегают к различным методам альтернативной и комплементарной медицины.

J.C. Tsao и соавт. в 2007 году изучали предпочтения 129 детей (возраст от 8 до 18 лет, средний возраст 14,5 года, 94 девочки и 35 мальчиков), наблюдавшихся в многопрофильной клинике высшего звена, специализирующейся на лечении хронической боли у детей, в том числе 16 пациентов с ЮФМ (12,4%), в выборе методов альтернативной и комплементарной медицины. Более 60% пациентов решили попробовать хотя бы один метод альтернативной и комплементарной медицины для лечения боли.

Самыми популярными методами альтернативной и комплементарной медицины оказались биологическая обратная связь, йога и гипноз, наименее популярными были арт-терапия и энергетические практики, а краниосакральная терапия, акупунктура и массаж занимали промежуточное положение. Пациенты с ЮФМ с наибольшей вероятностью использовали бы методы альтернативной и комплементарной медицины (80%) по сравнению с пациентами с другими болевыми синдромами. Когда детям с хронической болью был предоставлен выбор методов альтернативной и комплементарной медицины, независимо от диагноза, они предпочитали неинвазивные подходы, которые способствовали расслаблению и соматическому контролю (биологическая обратная связь, йога и гипноз). Более продолжительная боль и более выраженные нарушения функционирования, особенно во время семейных мероприятий, увеличивали вероятность того, что такие пациенты согласятся на применение методов альтернативной и комплементарной медицины, особенно тех, которые были отнесены к категории методов, основанных на воздействии на сознание (таких как гипноз, биологическая обратная связь и арт-терапия) [13].

Е.К. Verkamp и соавт. в 2013 году провели опрос 110 пациентов с установленным не менее 2 лет назад диагнозом ЮФМ (возраст от 14 до 25 лет, средний возраст 18,97 года, 103 женского пола и 7 мужского). 20 пациентов (18,2%) использовали методы альтернативной и комплементарной медицины, 4 участника (3,6%) — иглоукалывание, 5 (4,5%) — хиропрактику и 11 (10%) — массаж. Кроме того, 36 участников (32,7%) сообщили о приеме витаминных добавок или растительных лекарственных препаратов [14].

Т. Miyamae и соавт. в 2013 году изучали влияние добавок коэнзима Q10 на 10 пациентов с ЮФМ (возраст от 8,3 до 18,7 года, средний возраст 14,7 года, 8 девочек и 2 мальчика) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Это исследование состояло из трех последовательных двойных слепых фаз: лечение убихинолом-10 в течение 12 недель, лечение плацебо в течение 8 недель и лечение убихинолом-10 в течение 8 недель. Все пациенты получали либо ежедневную пероральную добавку убихинола-10 (100 мг в сутки), либо плацебо. Лечение убихинолом-10 привело к повышению уровня коэнзима Q10 и снижению процентного соотношения убихинона-10 к общему коэнзиму Q10. Не наблюдалось никаких изменений ни в уровнях жирных

кислот в плазме крови, ни в их составе. Однако уровни свободного холестерина и его эфиров в плазме крови, а также соотношение свободного холестерина и его эфиров значительно снизились, что свидетельствует о том, что прием убихинола-10 улучшает метаболизм холестерина у пациентов с ЮФМ. Было также показано, что прием убихинола-10 уменьшает показатели хронической усталости, тогда как показатели боли и связанного со здоровьем качества жизни значимо не изменились [15].

А. Ali и соавт. в 2017 году изучали эффективность программы снижения стресса на основе осознанности, включающей еженедельные групповые занятия йогой и медитацией продолжительностью 1,5 часа в течение восьми недель, один 4-часовой ретрит под руководством опытного инструктора и ежедневные домашние практики, у 15 пациентов с распространенной хронической болью и другими функциональными соматическими симптомами (возраст от 10 до 18 лет, средний возраст 14 лет, 11 девочек и 4 мальчика), в том числе у 7 пациентов с ЮФМ. По сравнению с исходными показателями были обнаружены значительные улучшения в средних показателях функциональной дезадаптации, влиянии ФМ на пациента, тревожности и восприятия стресса. Качественные опросы показали, что испытуемые и родители сообщали о социальной поддержке как о преимуществе занятий по программе снижения стресса на основе осознанности, а также о ее положительном влиянии на повседневную деятельность, боль и тревогу. Улучшения показателей функциональной дезадаптации и влияния ФМ на пациента коррелировали со временем, затрачиваемым участниками на самостоятельные занятия в домашних условиях [16].

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

Психотерапевтические методы лечения, в первую очередь когнитивно-поведенческая терапия, являются наиболее доказательными методами лечения ЮФМ и рекомендуются как неотъемлемая часть междисциплинарного подхода к ее лечению.

G.A. Walco и N.T. Howite в 1992 году впервые опубликовали результаты лечения ЮФМ с использованием когнитивно-поведенческих техник (прогрессивная мышечная релаксация, управляемые образы), направленных на уменьшение боли и облегчение сна, а также стратегий, ориентированных на повышение

способности справляться с болью и улучшение настроения, у 7 девочек с ЮФМ (возраст от 8,6 до 17,7 года). Результаты показали, что у большинства пациентов с ЮФМ данные методы были эффективны в уменьшении боли и способствовали улучшению функционирования [17].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2005 году впервые опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования поведенческих вмешательств (обучение навыкам эффективных копинг-стратегий) у 30 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 13 до 17 лет, средний возраст 15,83 года), которые были случайным образом распределены на 8 недель либо в группу исследования, проходящую обучение активным методам преодоления боли, либо в группу самоконтроля, которые ежедневно фиксировали интенсивность боли и качество сна без каких-либо инструкций по изменению поведения. Через 8 недель все испытуемые были переведены из одной группы в другую еще на 8 недель и были повторно обследованы на 16-й неделе. На 8-й неделе у подростков в обеих группах наблюдалось значительное уменьшение симптомов депрессии и функциональных нарушений, однако пациенты, проходящие обучение, продемонстрировали значительно большую способность справляться с болью и тенденцию к снижению интенсивности боли. На 16-й неделе, также в обеих группах, наблюдались значительно более низкие уровни дезадаптации и депрессивных симптомов по сравнению с исходным уровнем, однако те участники, которые проходили самоконтроль с последующим обучением навыкам эффективных копинг-стратегий, по-видимому, получили наибольшую пользу, показав значительно большее снижение функциональных нарушений и выраженную тенденцию к еще более низкому уровню депрессивных симптомов по сравнению с группой, сначала проходившей обучение, а затем самоконтроль [18].

P.J. Degotardi и соавт. в 2006 году опубликовали результаты 8-недельного вмешательства у 67 пациентов с ЮФМ (возраст от 8 до 20 лет, средний возраст 13,9 года, 59 женского пола и 8 мужского), включавшего в себя модули по управлению болью, психообразованию, гигиене сна и активности в повседневной жизни. Пациентов обучали методам когнитивной перестройки, остановки мыслей, отвращения внимания, релаксации и самораскрытия. Кроме того, они ежедневно вели дневники боли и сна. Родителей обучали навыкам коучинга

своего ребенка в применении когнитивно-поведенческих стратегий. Родители были научены преодолевать препятствия, мешающие возобновлению нормальной школьной и общественной деятельности, родителей обучали бросать вызов сформировавшимся представлениям своего ребенка о роли больного, оставаясь при этом поддерживающими и сострадательными. После проведения когнитивно-поведенческой терапии дети сообщили о значительном снижении боли, всех соматических симптомов, тревожности и усталости, а также об улучшении качества сна. Кроме того, они отметили улучшение связанного со здоровьем качества жизни и функциональных возможностей и стали реже пропускать занятия в школе [19].

K. Lommel и соавт. в 2011 году опубликовали результаты применения образовательной программы и релаксационных техник у 30 девочек-подростков (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 15,2 года), госпитализированных в психиатрическую больницу в связи с суицидальными мыслями, агрессивным поведением, злоупотреблением психоактивными веществами и расстройствами настроения, соответствующих диагностическим критериям ЮФМ, которые были распределены на 2 группы по 15 человек: группа исследования посетила 20-минутный психолого-просветительский семинар о симптомах и лечении ФМ, включавший учебные слайды о ФМ, обезболивании, питании, физических упражнениях и гигиене сна, за которым следовала 16-минутная техника на полное расслабление тела с аудиогидом, тогда как группа сравнения посетила семинар по уходу за кожей, который был выбран в качестве контроля, так как требовал активного участия субъекта, способствовал повышению осведомленности о способах ухода за собой, но не давал никаких инструкций по копинг-стратегиям. Участники экспериментальной группы, в отличие от контрольной, продемонстрировали значительное улучшение концентрации внимания, повышение уверенности в себе, чувства покоя и уровня комфорта. Они также сообщили о значительном снижении уровня стресса, мышечного напряжения, желудочно-кишечных симптомов и уменьшении общего плохого самочувствия сразу после вмешательства [20].

В исследовании S. Kashikar-Zuck и соавт. 2012 года 114 подростков с ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 15 лет, 105 девочек и 9 мальчиков) были рандомизированы на

2 группы по 57 человек для прохождения когнитивно-поведенческой терапии или образовательной программы по ФМ длительностью 45 минут еженедельно в течение 8 недель и последующего наблюдения в течение 6 месяцев. К концу исследования в обеих группах наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение интенсивности боли, при этом не было зарегистрировано существенных различий между двумя группами (выраженность боли была снижена на 14,0% в группе когнитивно-поведенческой терапии и на 8,6% в группе образовательной программы). У пациентов в обеих группах к концу исследования наблюдалось значительное снижение выраженности симптомов депрессии (на 34,6% в группе когнитивно-поведенческой терапии и на 27,5% в группе образовательной программы) и функциональной дезадаптации (на 37,0 и на 11,8% соответственно), то есть когнитивно-поведенческая терапия значительно превосходила образовательную программу в их снижении. Интересно, что уменьшение симптомов депрессии наблюдалось в обеих группах, и к концу исследования их показатели были в пределах нормы. Это означает, что внимание и поддержка со стороны медицинских работников, даже не обладающих специальными психотерапевтическими навыками, сами по себе могут уменьшить эмоциональный стресс пациентов. Эффективность когнитивно-поведенческой терапии оказалась наиболее очевидной в конце 6-месячного периода наблюдения, которое свидетельствовало о том, что состояние пациентов с ЮФМ продолжало улучшаться даже после прекращения активных еженедельных сеансов терапии [21].

В ходе данного исследования, с участием тех же пациентов, была успешно проведена валидация ревматологического модуля опросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) — «Оценка качества жизни детей», о чем N.E. Joffe и соавт. сообщили в публикации 2013 года и рекомендовали данный опросник для использования у пациентов с ЮФМ [22].

S. Sil и соавт. в 2014 году провели вторичный анализ данных, полученных в рандомизированном контролируемом исследовании эффективности когнитивно-поведенческой терапии при ЮФМ, выполненном S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2012 году, с целью оценки клинически значимых изменений в функциональной дезадаптации среди ответчиков и неответчиков на терапию и поиска предикторов клинически значимого ответа на лечение среди исходных характеристик пациентов.

При проведении когнитивно-поведенческой терапии пациенты с большей первоначальной дезадаптацией и большей эффективностью копинг-стратегий имели гораздо больше шансов достичь клинически значимого улучшения функционирования. Интенсивность боли, депрессивные симптомы и история боли у родителей существенно не влияли на эффективность лечения [23].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2013 году опубликовали результаты исследования влияния когнитивно-поведенческой терапии на катастрофизацию и копинг-стратегии у пациентов с ЮФМ, в котором из 114 участников исследования тех же авторов 2012 года приняли участие 100 пациентов с ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 15,02 года, 93 девочки и 7 мальчиков), из них 50 пациентов из группы когнитивно-поведенческой терапии и 50 из группы образовательной программы. Обе группы продемонстрировали значительное улучшение в копинг-стратегиях и уменьшение катастрофизации, но значительно большие улучшения были обнаружены сразу после лечения у пациентов, проходивших когнитивно-поведенческую терапию. Результаты лечения сохранялись и при последующем наблюдении в течение 6 месяцев. Более высокий показатель депрессивных симптомов достоверно коррелировал с худшим показателем копинг-стратегий и большей степенью катастрофизации. Лучшие показатели копинг-стратегий были достоверно связаны с меньшим риском катастрофизации. Ни один из показателей копинг-стратегий или катастрофизации не был значимо связан с функциональной дезадаптацией на исходном этапе [24].

S. Kashikar-Zuck и соавт. также в 2013 году опубликовали результаты исследования влияния когнитивно-поведенческой терапии на улучшение физической активности при ЮФМ, в котором из 114 участников первоначального исследования 2012 года приняли участие 68 пациентов с ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 15,2 года, 64 девочки и 4 мальчика), из них 33 пациента из группы когнитивно-поведенческой терапии и 35 из группы образовательной программы. Применение когнитивно-поведенческой терапии не было связано с повышением физической активности у подростков с ЮФМ, что указывает на то, что сочетание когнитивно-поведенческой терапии с мероприятиями по повышению физической активности может усилить положительный эффект лечения [25].

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Преимущества физических упражнений, которые включают в себя в первую очередь аэробные тренировки, а также силовые тренировки или основанные на движениях методы лечения, такие как йога и тай-чи, были многократно продемонстрированы в исследованиях лечения ФМ у взрослых.

S. Stephens и соавт. в 2008 году опубликовали результаты первого рандомизированного контролируемого исследования физических упражнений в лечении ФМ у детей, в котором 30 пациентов с ЮФМ (возраст от 8 до 18 лет, 22 девочки, 8 мальчиков) были рандомизированы для участия в занятиях аэробикой или цигун по 30 минут 3 раза в неделю в течение 12 недель. В группе, занимавшейся аэробикой, отмечалась лучшая приверженность занятиям, чем в группе цигун. В группе пациентов, занимавшихся аэробикой, наблюдались значительное улучшение показателей физического функционирования, работоспособности, качества жизни и уменьшение усталости. Анаэробная функция, количество болезненных точек, выраженность депрессии, интенсивность боли и тяжесть симптомов ФМ улучшились одинаково в обеих группах [26].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2010 году опубликовали результаты первого исследования физической активности с помощью актиграфии и ее связи с болью, функциональными нарушениями и симптомами депрессии у 104 пациентов с ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 14,9 года, 93 девочки и 11 мальчиков). В течение 1 недели исследования подростки проводили большую часть дневного времени в сидячем положении, что составляло в среднем 537 минут в день, тратили в среднем 249 минут дневного времени на легкую физическую активность, 122 минуты — на умеренную физическую активность и 51 минуту в день — на интенсивную физическую активность. Следует подчеркнуть, что минуты на каждом уровне активности обозначают общее количество минут в течение дня, и не отражают единовременную длительную активность. На самом деле, только 24 участника (23%) соблюдали рекомендации ревматологов по 30-минутной ежедневной физической активности от умеренной до высокой интенсивности и только 1 выполнял физические упражнения в течение 1 часа ежедневно. Мальчики и пациенты более юного возраста продемонстрировали большую фи-

зическую активность, чем девочки и более старшие пациенты. Интенсивность боли не была значимо связана с уровнем физической активности в целом, но наиболее активные подростки сообщали о более низких уровнях боли и дезадаптации, чем наименее активные. Сообщения родителей о физическом функционировании подростков и симптомах депрессии в значительной степени коррелировали с уровнем физической активности подростков [27].

M.N. Olsen и соавт. в 2013 году изучали эффективность лечебной программы, включавшей в себя 6 часов индивидуальной физической терапии и эрготерапии с акцентом на интенсивные аэробные тренировки и снижение чувствительности у 10 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 13 до 17 лет, средний возраст 16,2 года). Пациенты также посещали психолога для проведения когнитивно-поведенческой терапии, получали консультации по гигиене сна и участвовали в арт-терапии и музыкальной терапии. После лечения боль и функциональная дезадаптация значимо уменьшились, а субъективные показатели качества сна значимо улучшились, однако объективные показатели сна, определяемые по данным актиграфии и полисомнографии, не изменились [28].

D.D. Sherry и соавт. в 2015 году применяли подобную лечебную программу, включавшую в себя 5–6 часов в день индивидуальной физической терапии и эрготерапии, направленную на быстрое восстановление нормального функционирования, а также на максимальную аэробную подготовку, и не менее 4 часов в неделю на психосоциальную помощь у 64 пациентов с ЮФМ (возраст от 13 до 18 лет, средний возраст 16 лет, 60 девочек и 4 мальчика), у которых были отменены все лекарственные препараты, ранее назначенные в связи с ФМ. Все показатели функционирования, двигательной активности, качества жизни и боли значительно улучшились сразу после прохождения программы и оставались на том же уровне или продолжали улучшаться в течение последующего года. В течение года наблюдения 33% пациентов не жаловались на боль. Таким образом, было показано, что дети с ЮФМ могут успешно лечиться без лекарств, с помощью очень интенсивной физической терапии и психотерапии [29].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2016 году опубликовали результаты пилотного исследования нового метода лечения FIT Teens (Fibromyalgia Integrative Training for Teens) — интегративного тренинга при ФМ для подростков, который

сочетает когнитивно-поведенческую терапию со специализированными нейромышечными упражнениями, у 17 девочек-подростков (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 16 лет), 11 из которых полностью прошли 8-недельный курс (16 сеансов длительностью 60 минут, примерно по 30 минут на когнитивно-поведенческую терапию и на нейромышечные упражнения соответственно). В отличие от традиционных программ упражнений, таких как аэробика или силовые тренировки, нейромышечная тренировка — это индивидуальный подход, направленный на улучшение походки, осанки, равновесия и механики движений, который формирует основу для безопасного выполнения упражнений с пониженным риском получения травм или усиления боли. Программа FIT Teens проводилась в формате небольших групп с 3–4 пациентами в каждой группе. Было установлено, что данное вмешательство осуществимо, хорошо переносится и безопасно для пациентов с ЮФМ. Участникам, завершившим курс лечения, понравился групповой формат, и они сообщили о повышении самооценки, силы и мотивации к занятиям спортом. Участники также сообщили об уменьшении боли и повышении уровня энергии [30].

S.T. Tran и соавт. также в 2016 году опубликовали результаты оценки биомеханики до и после участия в программе FIT Teens у тех же 11 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 16 лет), включая анализ походки при ходьбе, оценку силы нижних конечностей, функциональных показателей и динамической стабильности осанки. После лечения биомеханика походки и функциональные показатели несколько улучшились. Что касается силы нижних конечностей, то участники продемонстрировали небольшое улучшение с увеличением максимального крутящего момента при разгибании в коленном суставе и умеренное улучшение силы отведения бедра. Во время тестирования баланса динамический контроль осанки продемонстрировал умеренное улучшение. Что касается техники приземления во время теста вертикального прыжка, то после лечения максимальный угол сгибания бедра и угол сгибания туловища значительно увеличились, средний внутренний разгибательный момент бедра также значительно увеличился, в то время как показатель среднего выворота голеностопного сустава умеренно снизился. В целом результаты этого пилотного исследования дают первоначальные доказа-

тельства полезности биомеханической оценки для объективной демонстрации заметных изменений в биомеханических показателях после комплексного тренинга FIT Teens. Авторы приходят к выводу, что если результаты будут воспроизведены в более крупных контролируемых исследованиях, то можно будет предположить, что с помощью программы FIT Teens подростки с ЮФМ смогут достичь нормализации физической силы и биомеханики, что может повысить их способность заниматься физическими упражнениями [31].

S.T. Tran и соавт. в 2017 году опубликовали результаты двуцентрового исследования программы FIT Teens у 22 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 13 до 18 лет, средний возраст 16,19 года), которые посещали 90-минутные занятия в малых группах дважды в неделю в течение 8 недель, в общей сложности 16 сеансов. Содержание занятий было структурировано таким образом, чтобы примерно по 45 минут было посвящено изучению поведенческих методов обезболивания с помощью когнитивно-поведенческой терапии, а 45 минут — нейромышечным упражнениям для улучшения силы, физической формы и биомеханики. Протокол нейромышечной тренировки был изменен специально для нужд пациентов с ЮФМ и простоты применения упражнений в домашних условиях. В протоколе резистивных тренировок не использовались какие-либо дополнительные веса, кроме веса тела (например, участники работали с собственным весом тела в качестве сопротивления), и они выполняли упражнения на четырех уровнях: базовые изометрические упражнения на «удержание», концентрические упражнения на «сокращение мышц», эксцентрические упражнения на «удлинение мышц» и полный спектр упражнений для «функционального движения». Участники исследования после вмешательства показали значительное снижение функциональной дезадаптации, депрессии, кинезиофобии и катастрофизации по сравнению с периодом до вмешательства [32]. Улучшение физических функций было достигнуто за более короткий промежуток времени, чем в предыдущем исследовании когнитивно-поведенческой терапии без компонента физических упражнений, где аналогичные результаты были достигнуты только после 6-месячного периода наблюдения [21]. Кроме того, улучшение наступало при меньшем количестве и менее частых занятиях по сравнению с исследованием аэробных

упражнений, которые продолжались 12 недель по 3 занятия в неделю [26].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2018 году опубликовали результаты пилотного рандомизированного контролируемого исследования интегративного тренинга при ФМ для подростков FIT Teens, который сочетает когнитивно-поведенческую терапию со специализированными нейромышечными упражнениями, у 40 подростков с ЮФМ (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 15,38 года, 36 женского пола и 4 мужского), которые были рандомизированы в группу FIT Teens или группу, получающую только когнитивно-поведенческую терапию в течение 8 недель с оценками на начальном этапе, после окончания лечения и через 3 месяца наблюдения. Участники группы FIT Teens продемонстрировали значительно большее уменьшение боли после окончания лечения, чем в группе когнитивно-поведенческой терапии, которое сохранялось и через 3 месяца наблюдения. В группе FIT Teens также наблюдалось значительное улучшение показателей функциональной дезадаптации, но они значимо не отличались от показателей группы когнитивно-поведенческой терапии к концу трехмесячного периода наблюдения. Хотя статистически значимых различий в отношении катастрофизации боли и кинезиофобии между группами получено не было, при внутrigрупповом анализе выявлено значительное улучшение данных показателей в группе FIT Teens, но не в группе, где применялась только когнитивно-поведенческая терапия. Таким образом, полученные результаты дают предварительные доказательства того, что комплексное вмешательство FIT Teens имеет ряд преимуществ в лечении ЮФМ перед когнитивно-поведенческой терапией как единственным методом лечения, особенно в плане уменьшения боли [33].

L.M. Fussner и соавт. в 2019 году опубликовали результаты проверки применимости опросника PROMIS (Patient-Reported Outcome Measurement Information System — информационная система оценки результатов, о которых сообщают пациенты) для оценки эффективности немедикаментозных вмешательств для лечения ЮФМ, в сравнении с широко используемым методом оценки функциональной дезадаптации у тех же 40 подростков с ЮФМ, проходящих лечение по системе FIT Teens или только когнитивно-поведенческую терапию в течение 8 недель. Результаты двух опросников достоверно коррелировали как на исходном уровне,

так и после лечения и продемонстрировали аналогичные улучшения показателей после лечения у подростков, проходящих лечение по системе FIT Teens, а у подростков, проходящих только когнитивно-поведенческую терапию, показатели обоих опросников существенно не улучшились. Таким образом, было показано, что опросник PROMIS может быть подходящим инструментом для оценки эффективности немедикаментозных вмешательств при ЮФМ [34].

W.R. Black и соавт. в 2021 году выполнили вторичный анализ результатов пилотного рандомизированного контролируемого исследования интегративного тренинга при ФМ для подростков FIT Teens, проведенного S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2018 году с участием 40 подростков с ЮФМ (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 15,38 года, 36 женского пола и 4 мужского), которым была проведена оценка биомеханики до и после лечения. Группа пациентов, прошедших лечение по системе FIT Teens, продемонстрировала улучшение силы отведения бедра и большую внешнюю ротацию бедра во время выполнения теста вертикального прыжка. Некоторые различия между группой FIT Teens и группой подростков, проходящих только когнитивно-поведенческую терапию, были обнаружены в максимальном внутреннем моменте бедра в поперечной плоскости. Снижение приведения бедра во время теста вертикального прыжка также наблюдалось в группе FIT Teens. Таким образом, было показано, что программа FIT Teens демонстрирует многообещающие результаты в улучшении силы отведения бедра и биомеханики тела, что свидетельствует об улучшении стабильности во время функциональных движений, которое может помочь молодым людям с распространенной мышечно-скелетной болью начать и поддерживать регулярную физическую активность [35].

МОБИЛЬНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ

R. de la Vega и соавт. в 2018 году разработали приложение Fibroline, включающее в себя 9-недельную программу когнитивно-поведенческой терапии, полностью реализуемую с помощью смартфона, без какого-либо личного контакта, предназначенное для уменьшения боли и других негативных симптомов и улучшения качества жизни молодых людей с ЮФМ, которое было протестировано с участием 25 пациентов (возраст

от 13 до 24 лет, средний возраст 18,24 года, 17 женского пола и 8 мужского). Результаты показали, что приложение не содержит ошибок, простое в использовании, нравится пользователям и приемлемо для использования пациентами с ЮФМ. Однако для оценки его эффективности необходимы дополнительные исследования [36].

ПРОГНОЗ

М.В. Yunus и А.Т. Masi в 1985 году, впервые описав клиническую картину у 33 пациентов с ЮФМ (возраст от 9 до 19 лет, средний возраст 14,5 года, 31 девочка и 2 мальчика) и предложив ее диагностические критерии, также представили результаты отдаленного наблюдения (от 4 до 52 месяцев, в среднем 18,8 месяца) за 20 подростками с ЮФМ. В ходе первичного обследования симптомы ФМ были оценены как легкие у 5%, умеренные — у 45% и тяжелые — у 50%. При последующем наблюдении симптомы в целом улучшились и отсутствовали полностью у 5% пациентов, были легкой степени — у 55%, умеренной — у 40% и тяжелой — ни у одного из них. Однако все пациенты сообщили о дезадаптации, которая была оценена как легкая у 4 (20%), умеренная — у 12 (60%) и тяжелая — у 4 (20%) пациентов [37].

D. Buskila и соавт. в 1995 году опубликовали результаты 30-месячного наблюдения за 15 детьми, соответствующими диагностическим критериям ФМ ACR 1990 года, а также за 7 детьми, удовлетворяющими только критерию наличия 11 и более из 18 возможных болезненных точек. Через 30 месяцев у 11 из 15 детей (73%) не регистрировали клинические проявления ЮФМ. Среднее количество болезненных точек у этих 15 детей значительно уменьшилось (с 12,5 до 4,6). Из 7 детей, изначально удовлетворявших только критерию наличия 11 и более из 18 болезненных точек, ни у одного не развилась ЮФМ. Среднее количество болезненных точек у них также значительно снизилось (с 11,4 до 3,4). На основании этого авторы сделали вывод о том, что исходы ЮФМ более благоприятны, чем ФМ у взрослых, и необходимы дополнительные исследования для уточнения отдаленных результатов лечения ЮФМ [38].

D.M. Siegel и соавт. в 1998 году провели телефонные опросы ранее наблюдавшихся у них 45 пациентов с ЮФМ (возраст от 9 до 20 лет, средний возраст 13,3 года, 41 девочка и 4 мальчика), которые показали улучшение

у большинства пациентов, при этом среднее положительное изменение составило 4,8 балла по шкале самооценки от 1 до 10 при сравнении текущего состояния с наихудшим из когда-либо существовавших [39].

M. Mikkelsson в публикации 1999 года сообщил, что из 16 пациентов с исходно диагностированной ЮФМ, год спустя симптомы заболевания сохранялись только у 4 пациентов (25%), у которых депрессивные симптомы несколько уменьшились, но стойко сохранялись боль и субъективная дезадаптация [40].

A. Gedalia и соавт. в 2000 году опубликовали результаты наблюдения (средняя продолжительность 18,3 месяца) за 50 пациентами с ЮФМ, у 30 из которых (60%) состояние улучшилось, в то время как у 18 (36%) состояние не изменилось, а у 2 (4%) состояние даже ухудшилось по сравнению с первоначальным. 22 из 30 пациентов в группе с улучшенным состоянием и только 7 из 20 в группе с неизменным или ухудшившимся состоянием продолжали заниматься активными физическими упражнениями. Таким образом, было в очередной раз показано, что исходы ФМ у детей лучше, чем у взрослых, а программы активных физических упражнений, по-видимому, коррелируют с лучшими исходами [41].

R.M. Eraso и соавт. в 2007 году опубликовали результаты сравнения особенностей течения ЮФМ, в том числе ее исходов, у детей младшего возраста (10 лет и младше) по сравнению с детьми старшего возраста. Исходно было обследовано 148 детей с диагнозом ЮФМ, из них 46 детей младше 10 лет и 102 ребенка старше 10 лет. 36 пациентов из группы 10 лет и младше (78%) и 83 пациента из группы старше 10 лет (81%) были доступны для дальнейшего наблюдения (средний период наблюдения в первой группе составил 14 месяцев, а во второй группе — 19 месяцев). Каких-либо значимых различий в исходах заболевания между детьми младшей и старшей возрастной группы зафиксировано не было [42].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2010 году опубликовали результаты наблюдения (в среднем в течение 3,67 года) за 55 пациентами с ЮФМ (возраст на момент начала наблюдения от 12 до 18 лет, средний возраст 15,04 года, 52 девочки и 3 мальчика) по сравнению с 55 их одноклассниками, не имеющими хронических заболеваний. 48 пациентов (возраст на момент окончания наблюдения от 15 до 23 лет, средний возраст 19,02 года) и 43 сопоставимых по возрасту и полу здоровых человека были доступны для повторного обследования.

Результаты показали, что 62,5% пациентов с ЮФМ продолжали испытывать распространенную боль, а 60,4% сообщили о наличии всех основных признаков ФМ (включая распространенную боль, плохой сон и усталость) при последующем наблюдении, которых не отмечалось ни у одного из пациентов контрольной группы. Группа пациентов с ЮФМ сообщила о значительно более низких показателях состояния здоровья и физического функционирования по сравнению со здоровой контрольной группой и о значительно более выраженных симптомах тревоги и депрессии. Среди пациентов с ЮФМ 72,1% к окончанию наблюдения принимали по крайней мере один лекарственный препарат (среднее количество лекарственных препаратов — 2,63), наиболее распространенными из которых были селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, нестероидные противовоспалительные и противосудорожные препараты. Только 25,6% здоровых людей из контрольной группы принимали лекарственные препараты (среднее количество лекарственных средств 0,56), и ни один из них не был назначен в связи с проблемами, ассоциированными с болью или настроением. Участники группы пациентов с ЮФМ с гораздо большей вероятностью проходили постоянную психотерапию по поводу симптомов депрессии или тревоги (29,8%), чем участники контрольной группы (0%). Альтернативные методы лечения (например, иглоукалывание, массаж и хиропрактика) использовали значительно чаще в группе ЮФМ (22,9% против 4,7%). Аналогичные результаты были получены в отношении лечения за последние 2 года: пациенты с ЮФМ сообщили, что они испробовали множество лекарственных препаратов, включая антидепрессанты, противовоспалительные и противосудорожные препараты, 52,1% из них проходили психотерапию, а 34% — физиотерапевтические процедуры. Таким образом, результаты этого контролируемого исследования демонстрируют, что симптомы ФМ у большинства пациентов с ЮФМ все же носят хронический характер и связанные с этим физические и эмоциональные нарушения также могут быть очень стойкими [43].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2014 году опубликовали результаты наблюдения (в среднем в течение 5,9 года) за 94 пациентами с ЮФМ (средний возраст на момент окончания наблюдения 21,6 года, средний возраст на момент начала наблюдения 15,1 года, 90 девочек

и 4 мальчика) по сравнению с 33 их исходно здоровыми одноклассниками (следует отметить, что у 1 исходно здорового участника контрольной группы при последующем наблюдении была диагностирована ФМ, причем этот участник был оставлен в контрольной группе). Пациенты с ЮФМ имели значительно более выраженную боль, более низкую физическую работоспособность, большую выраженность тревожных и депрессивных симптомов, чаще посещали врача и принимали значимо больше лекарственных препаратов, чем пациенты контрольной группы. 38 пациентов (40,4%) продолжали получать антидепрессанты, 15 пациентов (16%) — антиконвульсанты, 5 (5,3%) — опиоидные анальгетики. Большинство (>80%) пациентов с ЮФМ продолжали испытывать симптомы ФМ в раннем взрослом возрасте, и 51,1% из них соответствовали критериям Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2010 года для диагностики ФМ у взрослых при последующем наблюдении. Пациенты с ЮФМ более чем в 2 раза чаще, чем пациенты контрольной группы, вступали в брак, более чем в 2 раза чаще имели как минимум 1 ребенка и с меньшей вероятностью получали высшее образование [44].

A.M. Lynch-Jordan и соавт. в 2015 году опубликовали результаты изучения социальной поддержки и ее влияния на функционирование и настроение у тех же 94 молодых людей, у которых в подростковом возрасте была диагностирована ЮФМ, в сравнении с теми же 33 их исходно здоровыми одноклассниками. Пациенты с ЮФМ сообщили о меньшей социальной поддержке и меньшем количестве позитивных социальных взаимодействий, чем здоровые участники контрольной группы. У пациентов с ЮФМ лучшее социальное взаимодействие и эмоциональная поддержка были значимо связаны с лучшим физическим функционированием. Кроме того, все показатели социальной поддержки продемонстрировали значимую отрицательную корреляцию с симптомами депрессии. После контроля за интенсивностью боли и общим состоянием уровень воспринимаемой социальной поддержки был важнейшим предиктором физического функционирования и симптомов депрессии. Таким образом, учитывая ее важность для нормального развития в подростковом и молодом возрасте, лечение ЮФМ должно включать методы улучшения социальной поддержки [45].

N.R. Cunningham и соавт. в 2015 году с помощью полуструктурированного клинического интервью изучали распространенность психических расстройств у 91 молодого человека (возраст от 19 до 27 лет, средний возраст 21,6 года, 87 женского пола и 4 мужского), которым в подростковом возрасте была диагностирована ЮФМ, по сравнению с 30 их исходно здоровыми одноклассниками. Молодые люди с ЮФМ чаще страдали различными тревожными расстройствами, как в настоящее время, так и в течение всей жизни (70,3 и 76,9% соответственно), по сравнению с контрольной группой (33,3% в обоих случаях), а также чаще страдали серьезными расстройствами настроения, такими как дистимическое расстройство, биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство, как в текущем периоде, так и в течение всей жизни (29,7 и 76,9% соответственно), по сравнению с контрольной группой (10 и 40% соответственно). Расстройства пищевого поведения, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, психотические расстройства и соматоформные расстройства (как текущие, так и на протяжении всей жизни) были относительно редкими или отсутствовали как в основной, так и в контрольной группах. Наличие на момент исследования серьезного расстройства настроения было в значительной степени ассоциировано с нарушением физического функционирования и ролевыми ограничениями, связанными с физическим состоянием [46].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2019 году опубликовали результаты 8-летнего наблюдения за 86 пациентами с ЮФМ (средний возраст на момент начала исследования 15,9 года, средний возраст на момент окончания исследования 24,24 года, 81 женского пола и 5 мужского). К моменту завершения наблюдения 100% участников сообщили о наличии одного или нескольких симптомов ФМ, таких как боль, усталость и/или нарушения сна, при этом 50 участников (58,1%) полностью соответствовали диагностическим критериям ФМ для взрослых пациентов ACR 2010 года. Остальные 36 участников (41,9%) сообщили о субклинических симптомах. Более 40% участников исследования использовали по крайней мере одно лекарственное средство для лечения боли (опиоиды применяли менее 5% пациентов и почти 30% принимали антидепрессанты). Хотя симптомы ФМ длительно сохранялись у большинства пациентов, было показано, что интенсивность боли со временем умень-

шается, в то время как симптомы депрессии развивались по трем различным траекториям (стабильно низкие показатели, улучшение или ухудшение). Принадлежность к группе с ухудшающимися симптомами депрессии была связана с ухудшением физического функционирования с течением времени, по сравнению с группами с улучшающимися или стабильно низкими показателями депрессии [47].

J.E. Weiss и соавт. в 2019 году повторно обследовали 66 пациентов с ЮФМ (37% исходной выборки из 201 пациента, возраст от 9 до 20 лет, средний возраст 15,4 года, 168 женского пола и 33 мужского), в среднем через 0,9 года (интервал от 0,2 до 2,5 года) после первичного обследования. Большинство из них (68%) выполняли все предписанные рекомендации ревматолога. Было обнаружено, что показатели функционального состояния и благополучия либо ухудшаются с течением времени после первого посещения (как по данным опросника оценки состояния здоровья детей, так и по субъективному благополучию), либо остаются относительно стабильными (по данным опросника оценки связанного со здоровьем качества жизни). Таким образом, симптомы ЮФМ оставались стойкими и приводили к функциональной дезадаптации у многих пациентов, несмотря на адекватное лечение. Однако в обсуждении полученных результатов авторы подчеркивают, что наблюдаемое сохранение или ухудшение симптомов и плохое функционирование с течением времени могут неточно отражать истинные исходы большинства пациентов, так как, возможно, на повторные осмотры являются преимущественно именно те пациенты, чьи симптомы наиболее устойчивы к лечению, а пациенты, благополучно достигшие ремиссии, выпадают из поля зрения врача [48].

M. Daffin и соавт. в 2021 году обследовали 14 молодых женщин (возраст от 26 до 34 лет, средний возраст 29,9 года), которым в подростковом возрасте была диагностирована ЮФМ, 12 из них (80%) продолжали соответствовать диагностическим критериям ФМ у взрослых ACR 2010 года на момент проведения исследования, 7 из них были замужем, 6 имели детей. Последовательный тематический анализ проведенных полуструктурированных интервью выявил такие аспекты резилентности, как более широкое принятие, пересмотр ожиданий, активное преодоление трудностей, решение проблем психического здоровья, и такие факторы риска, как недостаток информации, стигматизация, изоляция, негативный опыт оказания

медицинской помощи. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более длительного наблюдения за молодыми людьми, которым в подростковом возрасте была диагностирована ЮФМ, по мере их перехода во взрослую жизнь, и необходимости уделения большего внимания просвещению в вопросах ЮФМ и связанных с ней симптомах, а также постоянной поддержке в преодолении трудностей и удовлетворении потребностей в области психического здоровья. Мультидисциплинарный подход, включающий немедикаментозные методы лечения и акцентирующий внимание на психологической помощи, является оптимальным для молодежи с ЮФМ. Это согласуется с данными исследований, касающихся вопросов перехода во взрослую сеть детей с другими хроническими заболеваниями, показывающими, что по мере того, как молодые люди переходят от педиатрической помощи ко взрослой, сотрудничество между заинтересованными сторонами приводит к положительным результатам и снижению тревожности юных пациентов [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, симптомы ФМ, появившиеся в детском возрасте, зачастую сохраняются у пациентов и во взрослой жизни. Наибольшую терапевтическую эффективность при ЮФМ продемонстрировали физические упражнения и когнитивно-поведенческая терапия, особенно их комбинация, тогда как медикаментозные и другие немедикаментозные методы лечения, показавшие высокую эффективность и безопасность при ФМ у взрослых, нуждаются в проведении дополнительных масштабных клинических исследований с участием детей, прежде чем они смогут быть рекомендованы к применению при ЮФМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Romano T.J. Fibromyalgia in children; diagnosis and treatment. *W V Med J.* 1991;87(3):112–4.
2. Saccomani L., Vigliarolo M.A., Sbolgi P. et al. Syndrome fibromialgica giovanile: due casi clinici [Juvenile fibromyalgia syndrome: 2 clinical cases]. *Pediatr Med Chir.* 1993;15(1):99–101. (In Italian).
3. Bassan H., Niv D., Jourgenon U. et al. Localized fibromyalgia in a child. *Paediatr Anaesth.* 1995;5(4):263–5. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.1995.tb00296.x>.
4. Kashikar-Zuck S., Parkins I.S., Graham T.B. et al. Anxiety, mood, and behavioral disorders among pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain.* 2008;24(7):620–6. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816d7d23>.
5. Mariutto E.N., Stanford S.B., Kashikar-Zuck S. et al. An exploratory, open trial of fluoxetine treatment of juvenile fibromyalgia. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):293–5. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31824858dc>.
6. Arnold L.M., Bateman L., Palmer R.H., Lin Y. Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:27. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0025-9>.
7. Arnold L.M., Schikler K.N., Bateman L. et al. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0106-4>.
8. Upadhyaya H.P., Arnold L.M., Alaka K., et al. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0325-6>.
9. Hengartner M.P., Plöderl M. Suicidality and other severe psychiatric events with duloxetine: Re-analysis of safety data from a placebo-controlled trial for juvenile fibromyalgia. *Int J Risk Saf Med.* 2021;32(3):209–218. <https://doi.org/10.3233/JRS-200033>.
10. Habib S., Alatassi E.U., Mahmoud A. et al. Cognitive Behavioral Therapy Treating Juvenile Fibromyalgia.

- Cureus. 2021;13(1):e12496. <https://doi.org/10.7759/cureus.12496>.
11. Alkhawashki S.H., Algarzae N. Depression with comorbid juvenile-onset fibromyalgia syndrome novel treatment plan using interpersonal psychotherapy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(36):e39505.
 12. 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>.
 13. Tsao J.C., Meldrum M., Kim S.C. et al. Treatment Preferences for CAM in children with chronic pain. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(3):367–74. <https://doi.org/10.1093/ecam/nel084>.
 14. Verkamp E.K., Flowers S.R., Lynch-Jordan A.M. et al. A survey of conventional and complementary therapies used by youth with juvenile-onset fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*. 2013;14(4):e244–e250. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2012.02.002>.
 15. Miyamae T., Seki M., Naga T. et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep*. 2013;18(1):12–9. <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000036>.
 16. Ali A., Weiss T.R., Dutton A. et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Adolescents with Functional Somatic Syndromes: A Pilot Cohort Study. *J Pediatr*. 2017;183:184–190. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.053>.
 17. Walco G.A., Ilowite N.T. Cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1617–9.
 18. Kashikar-Zuck S., Swain N.F., Jones B.A., Graham T.B. Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1594–602.
 19. Degotardi P.J., Klass E.S., Rosenberg B.S. et al. Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(7):714–23. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsj064>.
 20. Lommel K., Bandyopadhyay A., Martin C. et al. A pilot study of a combined intervention for management of juvenile primary fibromyalgia symptoms in adolescents in an inpatient psychiatric unit. *Int J Adolesc Med Health*. 2011;23(3):193–7. <https://doi.org/10.1515/ijamh.2011.043>.
 21. Kashikar-Zuck S., Ting T.V., Arnold L.M. et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):297–305. <https://doi.org/10.1002/art.30644>.
 22. Joffe N.E., Lynch-Jordan A., Ting T.V. et al. Utility of the PedsQL rheumatology module as an outcome measure in juvenile fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1820–7. <https://doi.org/10.1002/acr.22045>.
 23. Sil S., Arnold L.M., Lynch-Jordan A. et al. Identifying treatment responders and predictors of improvement after cognitive-behavioral therapy for juvenile fibromyalgia. *Pain*. 2014;155(7):1206–1212. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.005>.
 24. Kashikar-Zuck S., Sil S., Lynch-Jordan A.M. et al. Changes in pain coping, catastrophizing, and coping efficacy after cognitive-behavioral therapy in children and adolescents with juvenile fibromyalgia. *J Pain*. 2013;14(5):492–501. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.019>.
 25. Kashikar-Zuck S., Flowers S.R., Strotman D. et al. Physical activity monitoring in adolescents with juvenile fibromyalgia: findings from a clinical trial of cognitive-behavioral therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):398–405. <https://doi.org/10.1002/acr.21849>.
 26. Stephens S., Feldman B.M., Bradley N. et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1399–406. <https://doi.org/10.1002/art.24115>.
 27. Kashikar-Zuck S., Flowers S.R., Verkamp E. et al. Actigraphy-based physical activity monitoring in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11(9):885–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.12.009>.
 28. Olsen M.N., Sherry D.D., Boyne K. et al. Relationship between sleep and pain in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Sleep*. 2013;36(4):509–16. <https://doi.org/10.5665/sleep.2534>.
 29. Sherry D.D., Brake L., Tress J.L. et al. The Treatment of Juvenile Fibromyalgia with an Intensive Physical and Psychosocial Program. *J Pediatr*. 2015;167(3):731–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.036>.
 30. Kashikar-Zuck S., Tran S.T., Barnett K. et al. A Qualitative Examination of a New Combined Cognitive-Behavioral and Neuromuscular Training Intervention for Juvenile Fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2016;32(1):70–81. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000221>.
 31. Tran S.T., Thomas S., DiCesare C. et al. A pilot study of biomechanical assessment before and after an integrative training program for adolescents with juvenile fibromyalgia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0103-7>.
 32. Tran S.T., Guite J.W., Pantaleao A. et al. Preliminary Outcomes of a Cross-Site Cognitive-Behavioral and Neuromuscular Integrative Training Intervention for Juvenile Fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):413–420. <https://doi.org/10.1002/acr.22946>.
 33. Kashikar-Zuck S., Black W.R., Pfeiffer M. et al. Pilot Randomized Trial of Integrated Cognitive-Behavioral

- Therapy and Neuromuscular Training for Juvenile Fibromyalgia: The FIT Teens Program. *J Pain*. 2018;19(9):1049–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.003>.
34. Fussner L.M., Black W.R., Lynch-Jordan A. et al. Utility of the PROMIS Pediatric Pain Interference Scale in Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2019;44(4):436–441. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsy110>.
 35. Black W.R., DiCesare C.A., Thomas S. et al. Preliminary Evidence for the Fibromyalgia Integrative Training Program (FIT Teens) Improving Strength and Movement Biomechanics in Juvenile Fibromyalgia: Secondary Analysis and Results from a Pilot Randomized Clinical Trial. *Clin J Pain*. 2021;37(1):51–60. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000888>.
 36. de la Vega R., Roset R., Galán S., Miró J. Fibroline: A mobile app for improving the quality of life of young people with fibromyalgia. *J Health Psychol*. 2018;23(1):67–78. <https://doi.org/10.1177/1359105316650509>.
 37. Yunus M.B., Masi A.T. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum*. 1985;28(2):138–45. <https://doi.org/10.1002/art.1780280205>.
 38. Buskila D., Neumann L., Hershman E. et al. Fibromyalgia syndrome in children — an outcome study. *J Rheumatol*. 1995;22(3):525–8.
 39. Siegel D.M., Janeway D., Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 1):377–82. <https://doi.org/10.1542/peds.101.3.377>.
 40. Mikkelsen M. One year outcome of preadolescents with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999;26(3):674–82.
 41. Gedalia A., García C.O., Molina J.F. et al. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(3):415–9.
 42. Eraso R.M., Bradford N.J., Fontenot C.N. et al. Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):639–44.
 43. Kashikar-Zuck S., Parkins I.S., Ting T.V. et al. Controlled follow-up study of physical and psychosocial functioning of adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2204–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq254>.
 44. Kashikar-Zuck S., Cunningham N., Sil S. et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics*. 2014;133(3):e592–600. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2220>.
 45. Lynch-Jordan A.M., Sil S., Bromberg M. et al. Cross-Sectional Study of Young Adults Diagnosed With Juvenile Fibromyalgia: Social Support and Its Impact on Functioning and Mood. *J Adolesc Health*. 2015;57(5):482–7. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.07.015>.
 46. Cunningham N.R., Tran S.T., Lynch-Jordan A.M. et al. Psychiatric Disorders in Young Adults Diagnosed with Juvenile Fibromyalgia in Adolescence. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2427–33. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141369>.
 47. Kashikar-Zuck S., Cunningham N., Peugh J. et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia into adulthood and impact of depressive symptoms on functioning over time. *Pain*. 2019;160(2):433–441. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001415>.
 48. Weiss J.E., Schikler K.N., Boneparth A.D. et al. Demographic, clinical, and treatment characteristics of the juvenile primary fibromyalgia syndrome cohort enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0356-z>.
 49. Daffin M., Lynch-Milder M.K., Gibler R.C. et al. A qualitative study of risk and resilience in young adult women with a history of juvenile-onset fibromyalgia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00628-9>.

REFERENCES

1. Romano T.J. Fibromyalgia in children; diagnosis and treatment. *W V Med J*. 1991;87(3):112–4.
2. Saccomani L., Vigliarolo M.A., Sbolgi P. et al. Sindrome fibromialgica giovanile: due casi clinici [Juvenile fibromyalgia syndrome: 2 clinical cases]. *Pediatr Med Chir*. 1993;15(1):99–101. (In Italian).
3. Bassan H., Niv D., Jourgenson U. et al. Localized fibromyalgia in a child. *Paediatr Anaesth*. 1995;5(4):263–5. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.1995.tb00296.x>.
4. Kashikar-Zuck S., Parkins I.S., Graham T.B. et al. Anxiety, mood, and behavioral disorders among pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2008;24(7):620–6. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816d7d23>.
5. Mariutto E.N., Stanford S.B., Kashikar-Zuck S. et al. An exploratory, open trial of fluoxetine treatment of juvenile fibromyalgia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):293–5. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31824858dc>.
6. Arnold L.M., Bateman L., Palmer R.H., Lin Y. Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:27. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0025-9>.
7. Arnold L.M., Schikler K.N., Bateman L. et al. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0106-4>.

8. Upadhyaya H.P., Arnold L.M., Alaka K., et al. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0325-6>.
9. Hengartner M.P., Plöderl M. Suicidality and other severe psychiatric events with duloxetine: Re-analysis of safety data from a placebo-controlled trial for juvenile fibromyalgia. *Int J Risk Saf Med*. 2021;32(3):209–218. <https://doi.org/10.3233/JRS-200033>.
10. Habib S., Alatassi E.U., Mahmoud A. et al. Cognitive Behavioral Therapy Treating Juvenile Fibromyalgia. *Cureus*. 2021;13(1):e12496. <https://doi.org/10.7759/cureus.12496>.
11. Alkhashki S.H., Algarzae N. Depression with comorbid juvenile-onset fibromyalgia syndrome novel treatment plan using interpersonal psychotherapy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(36):e39505.
12. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109–117. (In Russian). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-109-117>.
13. Tsao J.C., Meldrum M., Kim S.C. et al. Treatment Preferences for CAM in children with chronic pain. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(3):367–74. <https://doi.org/10.1093/ecam/nel084>.
14. Verkamp E.K., Flowers S.R., Lynch-Jordan A.M. et al. A survey of conventional and complementary therapies used by youth with juvenile-onset fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*. 2013;14(4):e244–e250. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2012.02.002>.
15. Miyamae T., Seki M., Naga T. et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep*. 2013;18(1):12–9. <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.00000000036>.
16. Ali A., Weiss T.R., Dutton A. et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Adolescents with Functional Somatic Syndromes: A Pilot Cohort Study. *J Pediatr*. 2017;183:184–190. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.053>.
17. Walco G.A., Ilowite N.T. Cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1617–9.
18. Kashikar-Zuck S., Swain N.F., Jones B.A., Graham T.B. Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1594–602.
19. Degotardi P.J., Klass E.S., Rosenberg B.S. et al. Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(7):714–23. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsj064>.
20. Lommel K., Bandyopadhyay A., Martin C. et al. A pilot study of a combined intervention for management of juvenile primary fibromyalgia symptoms in adolescents in an inpatient psychiatric unit. *Int J Adolesc Med Health*. 2011;23(3):193–7. <https://doi.org/10.1515/ijamh.2011.043>.
21. Kashikar-Zuck S., Ting T.V., Arnold L.M. et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):297–305. <https://doi.org/10.1002/art.30644>.
22. Joffe N.E., Lynch-Jordan A., Ting T.V. et al. Utility of the PedsQL rheumatology module as an outcome measure in juvenile fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1820–7. <https://doi.org/10.1002/acr.22045>.
23. Sil S., Arnold L.M., Lynch-Jordan A. et al. Identifying treatment responders and predictors of improvement after cognitive-behavioral therapy for juvenile fibromyalgia. *Pain*. 2014;155(7):1206–1212. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.005>.
24. Kashikar-Zuck S., Sil S., Lynch-Jordan A.M. et al. Changes in pain coping, catastrophizing, and coping efficacy after cognitive-behavioral therapy in children and adolescents with juvenile fibromyalgia. *J Pain*. 2013;14(5):492–501. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.019>.
25. Kashikar-Zuck S., Flowers S.R., Strotman D. et al. Physical activity monitoring in adolescents with juvenile fibromyalgia: findings from a clinical trial of cognitive-behavioral therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):398–405. <https://doi.org/10.1002/acr.21849>.
26. Stephens S., Feldman B.M., Bradley N. et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1399–406. <https://doi.org/10.1002/art.24115>.
27. Kashikar-Zuck S., Flowers S.R., Verkamp E. et al. Actigraphy-based physical activity monitoring in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11(9):885–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.12.009>.
28. Olsen M.N., Sherry D.D., Boyne K. et al. Relationship between sleep and pain in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Sleep*. 2013;36(4):509–16. <https://doi.org/10.5665/sleep.2534>.
29. Sherry D.D., Brake L., Tress J.L. et al. The Treatment of Juvenile Fibromyalgia with an Intensive Physical and Psychosocial Program. *J Pediatr*. 2015;167(3):731–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.036>.
30. Kashikar-Zuck S., Tran S.T., Barnett K. et al. A Qualitative Examination of a New Combined Cognitive-Behavioral and Neuromuscular Training Intervention for Juvenile Fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2016;32(1):70–81. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000221>.

31. Tran S.T., Thomas S., DiCesare C. et al. A pilot study of biomechanical assessment before and after an integrative training program for adolescents with juvenile fibromyalgia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0103-7>.
32. Tran S.T., Guite J.W., Pantaleao A. et al. Preliminary Outcomes of a Cross-Site Cognitive-Behavioral and Neuromuscular Integrative Training Intervention for Juvenile Fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):413–420. <https://doi.org/10.1002/acr.22946>.
33. Kashikar-Zuck S., Black W.R., Pfeiffer M. et al. Pilot Randomized Trial of Integrated Cognitive-Behavioral Therapy and Neuromuscular Training for Juvenile Fibromyalgia: The FIT Teens Program. *J Pain*. 2018;19(9):1049–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.003>.
34. Fussner L.M., Black W.R., Lynch-Jordan A. et al. Utility of the PROMIS Pediatric Pain Interference Scale in Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2019;44(4):436–441. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/psy110>.
35. Black W.R., DiCesare C.A., Thomas S. et al. Preliminary Evidence for the Fibromyalgia Integrative Training Program (FIT Teens) Improving Strength and Movement Biomechanics in Juvenile Fibromyalgia: Secondary Analysis and Results from a Pilot Randomized Clinical Trial. *Clin J Pain*. 2021;37(1):51–60. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000888>.
36. de la Vega R., Roset R., Galán S., Miró J. Fibroline: A mobile app for improving the quality of life of young people with fibromyalgia. *J Health Psychol*. 2018;23(1):67–78. <https://doi.org/10.1177/1359105316650509>.
37. Yunus M.B., Masi A.T. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum*. 1985;28(2):138–45. <https://doi.org/10.1002/art.1780280205>.
38. Buskila D., Neumann L., Hershman E. et al. Fibromyalgia syndrome in children — an outcome study. *J Rheumatol*. 1995;22(3):525–8.
39. Siegel D.M., Janeway D., Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 1):377–82. <https://doi.org/10.1542/peds.101.3.377>.
40. Mikkelsen M. One year outcome of preadolescents with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999;26(3):674–82.
41. Gedalia A., García C.O., Molina J.F. et al. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(3):415–9.
42. Eraso R.M., Bradford N.J., Fontenot C.N. et al. Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):639–44.
43. Kashikar-Zuck S., Parkins I.S., Ting T.V. et al. Controlled follow-up study of physical and psychosocial functioning of adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2204–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq254>.
44. Kashikar-Zuck S., Cunningham N., Sil S. et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics*. 2014;133(3):e592–600. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2220>.
45. Lynch-Jordan A.M., Sil S., Bromberg M. et al. Cross-Sectional Study of Young Adults Diagnosed With Juvenile Fibromyalgia: Social Support and Its Impact on Functioning and Mood. *J Adolesc Health*. 2015;57(5):482–7. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.07.015>.
46. Cunningham N.R., Tran S.T., Lynch-Jordan A.M. et al. Psychiatric Disorders in Young Adults Diagnosed with Juvenile Fibromyalgia in Adolescence. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2427–33. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141369>.
47. Kashikar-Zuck S., Cunningham N., Peugh J. et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia into adulthood and impact of depressive symptoms on functioning over time. *Pain*. 2019;160(2):433–441. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001415>.
48. Weiss J.E., Schikler K.N., Boneparth A.D. et al. Demographic, clinical, and treatment characteristics of the juvenile primary fibromyalgia syndrome cohort enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0356-z>.
49. Daffin M., Lynch-Milder M.K., Gibler R.C. et al. A qualitative study of risk and resilience in young adult women with a history of juvenile-onset fibromyalgia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00628-9>.

УДК 616.34-008.14-036.12-053.9+616-01/09-031.14+615.246.4
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.67.77.005>

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Павел Вячеславович Пугачев¹,
Евгения Олеговна Матвеева², Анжелика Витольдовна Шотик²

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. Акkuratова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Павел Вячеславович Пугачев — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ralfpg@mail.ru; SPIN: 2071-7259

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Пугачев П.В., Матвеева Е.О., Шотик А.В. Особенности хронического запора у пациентов старших возрастных групп. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):92–103.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.67.77.005>.

Поступила: 11.07.2025

Одобрена: 19.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Хронические запоры представляют собой значительную проблему здравоохранения, особенно актуальную для пожилых людей, у которых они являются одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических расстройств. Они существенно снижают качество жизни, будучи обусловлены сложным взаимодействием физиологических изменений, связанных со старением (снижение моторики желудочно-кишечного тракта, ослабление мышц тазового дна), сопутствующих заболеваний (диабет, неврологические расстройства), полипрагмазии (прием множества лекарств с побочными эффектами), а также специфических факторов образа жизни (недостаток клетчатки и жидкости, низкая физическая активность). Последствия хронических запоров выходят за рамки дискомфорта, включая развитие осложнений (геморрой, каловые завалы, дивертикулез) и негативное влияние на психоэмоциональное состояние, приводящее к тревоге, депрессии и социальной изоляции. В статье подчеркивается необходимость комплексного, индивидуализированного подхода к диагностике и лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: запоры, пожилой возраст, коморбидная патология, пищевые волокна, слабительные препараты

CHARACTERISTICS OF CHRONIC CONSTIPATION IN OLDER PATIENTS

© Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Pavel V. Pugachev¹, Evgeniya O. Matveeva², Anzhelika V. Shotik²

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

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

Contact information: Pavel V. Pugachev — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: ralfpg@mail.ru; E-mail: ralfpg@mail.ru; SPIN: 2071-7259

For citation: Fominykh Yu.A., Pugachev P.V., Matveeva E.O., Shotik A.V. Characteristics of chronic constipation in older patients. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):92–103. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.67.77.005>.

Received: 11.07.2025

Revised: 19.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Chronic constipation is a significant health problem, especially in older adults, where it is one of the most common gastrointestinal disorders. It significantly reduces the quality of life, as it is caused by a complex interaction of physiological changes associated with aging (decreased gastrointestinal motility, weakened pelvic floor muscles), comorbidities (diabetes, neurological disorders), polypharmacy (taking multiple medications with side effects), and specific lifestyle factors (lack of fiber and fluid, low physical activity). The consequences of chronic

constipation go beyond discomfort, including the development of complications (hemorrhoids, fecal blockages, diverticulosis) and a negative impact on the psychoemotional state, leading to anxiety, depression, and social isolation. The article emphasizes the need for a comprehensive, individualized approach to diagnosis and treatment.

KEYWORDS: constipation, old age, comorbid pathology, dietary fiber, laxatives

ВВЕДЕНИЕ

Под «запором» («констипационным синдромом») подразумевается симптом, для которого характерна частота акта дефекации реже 3 раз в неделю, выделение твердого, скудного кала (количество воды в кале не превышает 40% при норме 70%), сопровождающийся чувством неполного опорожнения прямой кишки и часто требующий дополнительных усилий (натуживание, применение ручного пособия для отделения кала из прямой кишки).

Для стандартизации диагностики хронических запоров при отсутствии физиологических отклонений на данный момент используются критерии Римского консенсуса IV (2016) по проблемам функциональных заболеваний ЖКТ, где в определение «хро-

нический запор» (ХЗ) вошли следующие симптомы:

- менее трех дефекаций в неделю;
- отделение кала большой плотности;
- отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации;
- наличие чувства «блокировки» содержимого в прямой кишке при потугах;
- необходимость в сильных потугах;
- необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна и др. [1].

При обращении больных с жалобами на запоры для оценки изменения формы кала используется Бристольская шкала (табл. 1).

Также в течение последних двух десятилетий Римские критерии все чаще использовались в перекрестных исследованиях для оценки распространенности ФК во всем мире [2].

Таблица 1

Бристольская шкала формы кала

Table 1

The Bristol stool shape scale

Бристольская шкала формы кала / Bristol Stool Shape Scale			
Большое время транзита, до 100 ч / Long transit time, up to 100 hours	Тип кала / Type of stool	Описание внешнего вида кала / Description of the appearance of feces	Форма / Form
	1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются / Individual hard lumps, like nuts, are difficult to move through	
	2	В форме колбаски комковатой / Shaped like a lumpy sausage	
	3	В форме колбаски с ребристой поверхностью / Shaped like a sausage with a ribbed surface	
	4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий / Shaped like a sausage or snake, smooth, soft	
	5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями / Soft little balls with smooth edges	
	6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул / Loose particles with uneven edges, mushy stools	
	7	Водянистый без твердых частиц / Watery without solid particles	
Короткое время транзита, до 12 ч / Short transit time, up to 12 hours			

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Согласно различным источникам, распространенность запора во всем мире среди взрослых достигает 16% [3]. Есть данные о том, что частота встречаемости клинической картины запора у взрослого населения достигает 30% в зависимости от метода исследования [4]. Согласно эпидемиологическому, популяционному исследованию «МУЗА» (Мягкое Устранение Запора), в московской популяции утвердительно на прямой вопрос о запоре положительно ответили 34,3% [5]. С возрастом частота обращаемости по поводу запора возрастает. У лиц старше 60 лет отмечено увеличение распространения симптомов запора до 33%, причем этом запор не должен считаться однозначным проявлением нормального старения организма [6]. В исследованиях, охвативших население старше 65 лет: 26% женщин по сравнению с 16% мужчин считали себя страдающими хроническим запором, в то время как в подгруппе пациентов в возрасте 84 лет доля страдающих увеличилась уже до 34% у женщин и 26% у мужчин, что свидетельствует о том, что с возрастом наблюдается значительное выравнивание показателей между полами [7, 8]. Также в ходе опроса 209 пожилых людей, проживающих в сообществе, 30% мужчин и 29% женщин, заявили, что испытывают запор по крайней мере раз в месяц [9].

Симптомы хронического запора значительно снижают качество жизни пациентов [4, 11]. Было отмечено выраженное снижение психологического здоровья, вплоть до выявления тревожных расстройств, депрессии [12]. Отмечается связь запоров и когнитивных нарушений, деменции [38]. Лечение пациентов с хроническим запором сопровождается большими финансовыми затратами, включающими не только медикаментозную терапию, но и расходы на консультации и множественные методы исследования [13]. Например, известно, что в США ежегодно около 800 млн долларов уходят только лишь на приобретение слабительных средств [14]. По оценкам Национальной службы здравоохранения Великобритании (National Health Service, NHS), расходы по лечению хронического запора составили около 162 миллионов фунтов стерлингов в период с 2017 по 2018 год [15].

ПАТОГЕНЕЗ

С патогенетической точки зрения хронический запор может быть самостоятельным за-

болеванием, как при первичных формах, или частью сложной клинической картины, как при вторичных формах. К первичным запорам относятся аномалии и пороки развития толстой кишки и ее иннервации (долихосигма, долихоколон, мегаколон, синдром Пайра, синдром Хилайдити, болезнь Гиршпрунга) [17].

Вторичные запоры развиваются как проявление заболеваний или повреждений толстой кишки (ректоцеле, анальная трещина, осложненный геморрой, выпадение прямой кишки, дивертикулит, ишемический колит), метаболических и эндокринных расстройств (сахарный диабет, гипотиреоз, гиперкальциемия и гипокалиемия), неврологических заболеваний (болезнь Паркинсона, деменция, инсульт, повреждения спинного мозга) [17]. Существенный вклад в возникновение констипационного синдрома вносят также некоторые группы препаратов, активно применяемые при коморбидных состояниях у пожилых пациентов (антигипертензивные препараты, диуретики, анальгетики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, антихолинергические средства, противосудорожные препараты, антидепрессанты, антигистаминные препараты, антациды). Подробнее причины возникновения вторичных запоров изложены в табл. 2.

Пациенты пожилого и старческого возраста имеют сочетание нескольких патогенетических особенностей формирования запора. С одной стороны, присутствуют возрастные анатомические, структурные и функциональные изменения пищеварительной системы, такие как увеличение длины желудочно-кишечного тракта, нарушение регуляции нервно-мышечных компонентов в толстой кишке, прогрессирование атрофических, склеротических изменений слизистой и подслизистой оболочки, снижение количества секреторных клеток, замещение мышечных волокон соединительной тканью, в итоге отражающиеся замедлением транзита пищи по желудочно-кишечному тракту [16–22]. С другой стороны, отмечается алиментарный фактор ввиду снижения потребления достаточного объема жидкости, пищевых волокон в пище, все большее значение в формировании генеза запоров начинают приобретать различные медикаментозные препараты (табл. 2).

С точки зрения этиологии, патофизиологических механизмов хронический запор можно поделить на три формы: запор, обусловленный замедлением транзита; запор с нормальным

Таблица 2

Причины вторичных запоров

Table 2

Causes of secondary constipation

Причины вторичных запоров / Causes of secondary constipation	
Прием препаратов / Taking medications	Анаболические стероиды, анальгетики, опиоиды (кодеин), нестероидные противовоспалительные препараты, антихолинергические средства, противосудорожные препараты, антидепрессанты, антигистаминные препараты, антигипертензивные препараты (верапамил и клонидин), противопаркинсонические препараты, диуретики, антациды, содержащие кальций или алюминий, холестирамин / Anabolic steroids, analgesics, opioids (codeine), nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anticholinergics, anticonvulsants, antidepressants, antihistamines, antihypertensive drugs (verapamil and clonidine), antiparkinsonian drugs, diuretics, antacids containing calcium or aluminum, cholestyramine
Неврологические и миопатические расстройства / Neurological and myopathic disorders	Амилоидоз, болезнь Шагаса, заболевания соединительной ткани, поражения центральной нервной системы, вегетативная диабетическая нейропатия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона / Amyloidosis, Chagas disease, connective tissue diseases, central nervous system disorders, diabetic autonomic neuropathy, multiple sclerosis, Parkinson's disease
Изменения электролитного баланса / Changes in electrolyte balance	Гипокалиемия, гиперкальциемия / Hypokalemia, hypercalcemia
Эндокринно-метаболические причины / Endocrine-metabolic causes	Гипотиреоз, гиперпаратиреоз, акромегалия, сахарный диабет, беременность и роды, менопауза, обезвоживание, диета с низким содержанием клетчатки, гипергликемия / Hypothyroidism, hyperparathyroidism, acromegaly, diabetes mellitus, pregnancy and childbirth, menopause, dehydration, low-fiber diet, hyperglycemia
Органические заболевания кишечника / Organic bowel diseases	Стеноз или трещины заднего прохода, проктит, ректоцеле, геморрой, аденома, рак, дивертикулит, грыжа, инородные тела, заворот кишок, воспалительные заболевания кишечника и другие осложнения / Anal stenosis or fissures, proctitis, rectocele, hemorrhoids, adenoma, cancer, diverticulitis, hernia, foreign bodies, volvulus, inflammatory bowel disease and other complications

транзитом; запор, вызванный нарушением акта дефекации [23].

Запор, обусловленный замедлением транзита, характеризуется длительным временем прохождения стула по толстой кишке и часто сниженной чувствительностью прямой кишки. У пациентов, страдающих хроническими запорами, наблюдалось значительное снижение интенсивности нормальной пропульсивной моторики толстой кишки, а именно высокоамплитудных сокращений пропульсивной перистальтики (<5 в день) по сравнению с контрольными группами здоровых пациентов [23–27]. Подобный патогенез может быть связан с несколькими эндокринными и метаболическими нарушениями, такими как гипотиреоз, гиперкальциемия, порфирия или сахарный диабет, или может возникать без каких-либо других значительных системных, желудочно-кишечных или неврологических заболеваний [4].

Запор с нормальным транзитом (синдром раздраженного кишечника (СРК) с запо-

ром) — наиболее распространенная форма констипационного синдрома. По одной из теорий изменения в микробиоте толстой кишки могут усиливать метаболизм желчных кислот, способствовать выработке метана, что в свою очередь в совокупности может изменять перистальтику толстой кишки и секрецию жидкости, приводя к запорам [34–36]. Также выделяется психологический фактор в структуре патогенеза запора с нормальным транзитом [37]. Поскольку боль в животе может быть преобладающим симптомом при данной форме ХЗ, в практическом поле возможна затрудненная дифференциация между функциональным запором и СРК с синдромом запора [32, 33]. Несмотря на распространенность данной формы запоров, в одном из исследований, в котором приняли участие 230 пожилых людей, было показано, что 22% участников сообщили о симптомах, указывающих на СРК, которые часто сопровождаются внекишечными клиническими проявлениями, однако диагноз был поставлен

только одному пациенту, получившему в итоге адекватный объем требующейся помощи по поводу констипационного синдрома [28].

Запор, вызванный нарушением акта дефекации (диссинергическая дефекация), может быть следствием отсутствия координации между сокращением мышц живота и расслаблением мышц тазового дна при натуживании во время акта дефекации. У пожилых людей подобное может быть связано с более низкой эластичностью стенки прямой кишки, с фиброзно-жировой дегенерацией и с увеличенной толщиной внутреннего анального сфинктера [29, 30]. Уменьшение нейронов в миоэнтеральных сплетениях, увеличение соединительной ткани во внутреннем сфинктере прямой кишки, снижение давления в просвете кишки в покое приводя к замедлению скорости транзита более 68 ч [41, 42].

Помимо прочего важны также алиментарно-поведенческие этиологические причины хронических запоров, особенно характерные для у пациентов старших возрастных групп: снижение объема потребляемой пищи и воды, уменьшение в рационе пищевых волокон, избыточное потребление белков животного происхождения, сознательное подавление акта дефекации, гиподинамия [10, 31]. Усугубление вышеописанных причин может быть связано с трудностями при жевании, возникающими у пожилых пациентов в связи с утратой зубов, неадекватным протезированием [21].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина хронического запора складывается из симптомов, описанных в критериях Римского консенсуса IV (2016), а именно: урежения стула (частота дефекаций реже трех раз в неделю), наличия чувства неполного опорожнения кишечника, затруднений при дефекации со скудным выделением твердого по типу «овечьего» кала. Также присутствуют жалобы на необходимость в интенсивном и длительном натуживании, отмечаются неприятные, болевые ощущения при дефекации. Причем именно жалобы на необходимость длительного натуживания и малоэффективная дефекация являются наиболее показательными и достоверными признаками запора (чувствительность 94%) [17]. Наряду с этим могут присутствовать жалобы на чувство вздутия кишечника, явления дискомфорта в нижней части живота.

Запоры чаще встречаются у пожилых пациентов, вынужденных длительное время на-

ходиться в больнице или доме престарелых [31, 48].

Диагностика предполагает тщательный сбор анамнеза, включая особенности актов дефекации, частоту, оценку стула по Бристольской шкале. Особое внимание уделяется сопутствующим хроническим заболеваниям, акушерскому и гинекологическому анамнезу, оперативным вмешательствам, приему лекарственных средств. Проводится физикальное обследование с обязательным пальцевым ректальным исследованием.

Рекомендованный алгоритм диагностики ХЗ согласно Российской гастроэнтерологической ассоциации изложен на рис. 3. При выявлении симптомов «тревоги» (гематохезии, железодефицитной анемии неясной этиологии, мелены при отсутствии патологии при эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта) пациенту должно быть проведено эндоскопическое исследование вне зависимости от возраста [17]. Одним из основных методов, позволяющих подтвердить диссинергическую дефекацию, является аноректальная манометрия, однако многие манометрические показатели, которые когда-то считались патологическими, наблюдаются и у здоровых людей без симптомов, что может ограничить их полезность [39]. В диагностике запоров применяются также такие методы лучевой диагностики, как ирригоскопия с двойным контрастированием, транзит рентгеноконтрастных капсул по толстой кишке и дефекография. Помимо стандартных методов, транзит по толстой кишке можно измерить с помощью беспроводной капсулы для оценки моторики, которая одновременно предоставляет ценную информацию о времени транзита по желудку и тонкой кишке.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациента с вторичным хроническим запором заключается в лечении заболеваний, являющихся этиологическим фактором вторичного хронического запора. Однако несмотря на это, всем пациентам проводится нефармакологическое лечение, которое заключается в изменении рациона питания и образа жизни, что традиционно является первым этапом комплексной программы лечения запоров. В одном из систематических обзоров получены данные, что адекватная физическая нагрузка (ходьба, цигун) внесли вклад в облегчение симптомов у пациентов с запорами [43].

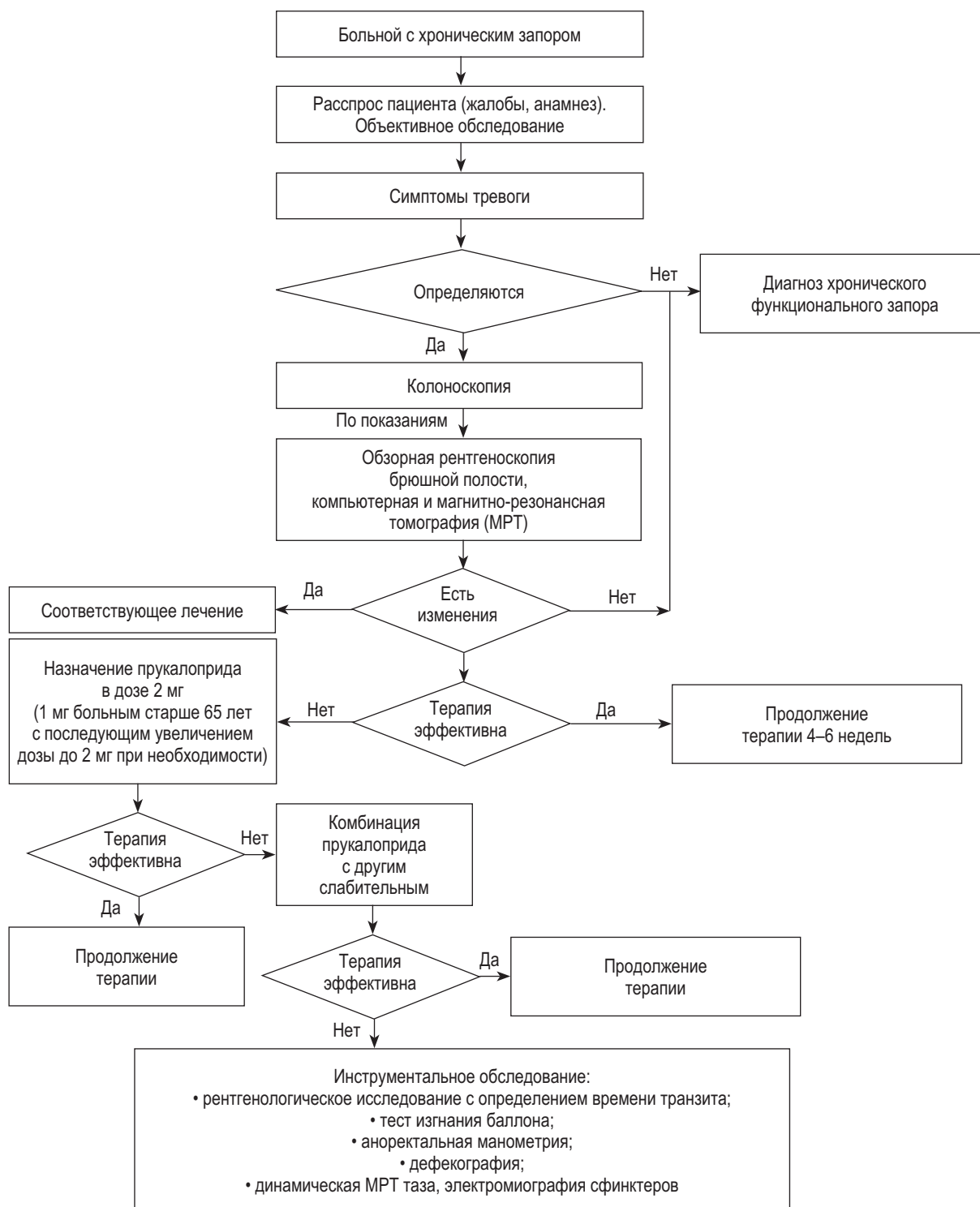


Рис. 1. Алгоритм диагностики хронического запора согласно Российской гастроэнтерологической ассоциации

Fig. 1. Algorithm for diagnosing chronic constipation according to the Russian Gastroenterological Association

Рекомендуется скорректировать диету с включением достаточного количества клетчатки (25–30 г в день) и повышенным потреблением жидкости до 2–2,5 л в день. У пожилых пациентов при наличии трудно-

стей с пережевыванием пищи следует рекомендовать увеличить потребление овощей, фруктов, продуктов, богатых органическими кислотами (инжир, финики, чернослив, курагу, бананы), в том числе в блендерированном

виде [44]. Пробиотики рекомендованы с целью восстановления кишечной микробиоты, увеличения частоты эвакуации, улучшения консистенции кала и уменьшения метеоризма [17].

При неэффективности немедикаментозных мероприятий рекомендуется использование осмотических слабительных, таких как полиэтиленгликоль и лактулоза, а также средств, увеличивающих объем каловых масс (псиллиум, метилцеллюлоза, морская капуста, отруби, поликарбофил) [17].

Слабительные средства следует подбирать индивидуально с особым вниманием к сопутствующим заболеваниям сердца и почек, лекарственному взаимодействию и побочным эффектам, особенно у немощных пожилых людей [31, 40]

Наиболее высокая эффективность отмечена у осмотического слабительного — полиэтиленгликоля. Его эффект основан на увеличении объема кишечного содержимого и его размягчения за счет образования дополнительных водородных связей с молекулами воды, следовательно, ее задержкой и накоплением в просвете кишки, повышением внутриклеточного осмотического давления. Препарат не оказывает системного воздействия, рекомендуется к назначению у пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Лактулоза — дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, стимулирует размножение молочнокислых бактерий, оказывая пребиотическое действие, а также воздействует на перистальтику толстой кишки, расщепляясь кишечной флорой толстой кишки на низкомолекулярные органические кислоты, что приводит к снижению рН и повышению осмотического давления и, как следствие, увеличению объема кишечного содержимого. Препарат также может применяться у пациентов пожилого возраста, имеющих хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет. В сравнительном исследовании полиэтиленгликоля (ПЭГ) и лактулозы при лечении хронического запора в течение 6 мес у пожилых пациентов в возрасте 70 лет и старше в группе пациентов, получавших ПЭГ, отмечалась более высокая частота стула и его улучшенная консистенция [45].

Стимулирующие перистальтику слабительные, такие как антрахиноны, — препараты, в составе которых содержатся листья сенны, крушины, ревеня, также имели место в терапии хронического запора, однако отме-

чаются привыкаемость, усиление запоров, дистрофические изменения стенки кишечника, эндоскопически определяемый псевдомеланоз, что ограничивает прием данной группы препаратов двумя неделями [46, 47]. Препараты группы стимулирующих перистальтику, такие как содержащие натрия пикосульфат, так же, при всей эффективности на коротких дистанциях приема, при длительном применении вызывали зависимость и атонию толстой кишки [47].

Назначение ингибиторов холинэстеразы рекомендовано в составе комбинированной терапии инертной толстой кишки вместе с осмотическими слабительными или с прокинетиками (из группы агонистов 5-НТ4-рецепторов), однако даже в такой комбинации не всегда удается достичь нужной эффективности. На данный момент, ввиду неустановленных точных механизмов развития запоров инертной кишки (запор с замедлением транзита), в арсенале врача остается не такой обширный выбор медикаментозных средств. Хорошо зарекомендовал себя тримебутин — универсальный регулятор моторики желудочно-кишечного тракта, в сочетании с микроклизмами (натрия цитрат, натрия лаурилсульфоацетат, раствор сорбитола) позволяет более быстро купировать абдоминальный дискомфорт и нормализовать стул у пациентов пожилого возраста [49]. Есть убедительные данные об успешном применении ингибиторов холинэстеразы, а именно терапии ипидокрином в составе комбинированной терапии с осмотическими слабительными или прокинетиками. Короткие курсы данного препарата за счет выраженного прокинетического действия улучшали эффективность терапии [50].

Выводы

Хронические запоры у пожилых людей — это распространенная и часто недооцениваемая проблема, существенно снижающая качество жизни пациентов данной возрастной группы. Возникновение такой патологии обусловлено целым комплексом факторов: от естественных физиологических изменений в процессе старения и сопутствующих заболеваний до медикаментозной терапии, особенностей диеты и образа жизни. Последствия хронических запоров выходят за рамки чисто физического дискомфорта, приводя к серьезным осложнениям, таким как геморрой, каловые завалы, и значительно ухудшая психоэмоциональное состояние, снижая со-

циальную активность и общее благополучие. Ввиду многообразия этиологических факторов возникновения данной патологии, подход к управлению хроническими запорами у пожилых должен быть комплексным, индивидуализированным и междисциплинарным. Он включает в себя не только адекватную медикаментозную терапию, но и важные изменения в образе жизни: коррекцию рациона питания с увеличением потребления клетчатки, обеспечение достаточной гидратации, регулярную посильную физическую активность, а также тщательный пересмотр принимаемых лекарств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D.A. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;1257–1261.
2. Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and Risk Factors for, Chronic Idiopathic Constipation in the Community: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1582–1591.
3. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010631>.
4. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke III G.R. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Am Gastroenterol Assoc Gastroenterol*. 2013;144:218–38.
5. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Барышникова Е.Н., Парфенов А.И., Косачева Т.Н. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования). Запоры у взрослых. Constipation in adults «МУЗА». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;3:68–74.
6. Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Бутко Д.Ю. Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>.
7. Harari D. Constipation. In: Halter J.B., Ouslander J.G., Tinetti M.E., editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, USA: McGraw-Hill Companies; 2009:1103–22.
8. Harris L.A. Prevalence and ramifications of chronic constipation. *Manag Care Interface*. 2005;18:23–30.
9. Dennison C., Prasad M., Lloyd A., Bhattacharyya S.K., Dhawan R., Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:461–76.
10. Whitehead W.E., Drinkwater D., Cheskin L.J., Heller B.R., Schuster M.M.J. Constipation in the elderly living at home. Definition, prevalence, and relationship to lifestyle and health status. *Am Geriatr Soc*. 1989;37:423–9.
11. Glia A., Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:1083–9.
12. Rao S.S., Seaton K., Miller M.J. et al. Psychological profiles and quality of life differ between patients with dyssynergia and those with slow transit constipation. *J Psychosom Res*. 2007;63:441–9.
13. Neri L., Basilisco G., Corazziari E. Constipation severity is associated with productivity losses and health-care utilization in patients with chronic constipation. *United European Gastroenterol J*. 2014;2:138–47.
14. Faigel D.O. A clinical approach to constipation. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):11–21. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(02\)90002-5](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(02)90002-5).
15. Menees S.B., Guentner A., Chey S.W., Saad R., Chey W.D. How Do US Gastroenterologists Use Over-the-Counter and Prescription Medications in Patients With Gastroesophageal Reflux and Chronic Constipation? *Am J Gastroenterol* 2015, in press.
16. Bowel Interest Group. The cost of constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:811.
17. Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Голованова Е.В., Ардатская М.Д., Остроумова О.Д., Комиссаренко И.А.,

- Корочанская Н.В., Козлова И.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Левченко С.В., Лоранская И.Д., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Шемеровский К.А. Запоры у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3):10–33. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33>.
18. Deb B., Prichard D.O., Bharucha A.E. Constipation and Fecal Incontinence in the Elderly. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(11):54. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00791-1>.
 19. Лазебник Л.Б. Возрастные изменения пищеварительной системы. Клиническая геронтология. 2006;1:1–8.
 20. Bassotti G., Usai Satta P., Bellini M. Chronic Idiopathic Constipation in Adults: A Review on Current Guidelines and Emerging Treatment Options. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:413–428. <https://doi.org/10.2147/CEG.S256364>.
 21. Vazquez Roque M., Bouras E.P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2015;10:919–930.
 22. Emmanuel A., Mattace-Raso F., Neri M.C., Petersen K.U., Rey E., Rogers J. Constipation in older people: A consensus statement. *Int J Clin Pract.* 2017;71(1). <https://doi.org/10.1111/ijcp.12920>.
 23. Bharucha A.E., Dorn S.D., Lembo A., Pressman A. American gastroenterological association medical position statement on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):211–217.
 24. Лялюкова Е.А., Логинова Е.Н. Запор у коморбидных пациентов. Лечащий врач. 2021;12:62–66.
 25. Bassotti G., Chiarioni G., Vantini I. et al. Anorectal manometric abnormalities and colonic propulsive impairment in patients with severe chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci.* 1994;39:1558–64.
 26. Cook I.J., Talley N.J., Benninga M.A., Rao S.S., Scott S.M. Chronic constipation: overview and challenges. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21 (Suppl 2):1–8.
 27. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:687–711.
 28. Lovell R., Ford A. Global prevalence of, and risk factors for, irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:712–21.
 29. Klosterhalfen B., Offner F., Topf N., Vogel P., Mittermayer C. Sclerosis of the internal anal sphincter, a process of aging. *Dis Colon Rectum.* 1990;33:606–9.
 30. Papachrysostomou M., Pye S.D., Wild S.R., Smith A.N. Significance of the thickness of the anal sphincters with age and its relevance in fecal incontinence. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:710–4.
 31. Bouras E.P., Tangalos E.G. Chronic constipation in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:463–80.
 32. Whitehead W.E., Palsson O.S., Simren M. Biomarkers to distinguish functional constipation from irritable bowel syndrome with constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:783–792.
 33. Wong R.K., Palsson O.S., Turner M.J. et al. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2228–2234.
 34. Abrahamsson H., Ostlund-Lindqvist A.M., Nilsson R. et al. Altered bile acid metabolism in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:1483–1488.
 35. Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20:31–40.
 36. Parthasarathy G., Chen J., Chen X. et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology.* 2016;150:367–379.e1.
 37. Chan A.O., Cheng C., Hui W.M. et al. Differing coping mechanisms, stress level and anorectal physiology in patients with functional constipation. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5362–5366.
 38. Wang F., Fei M., Hu W.Z., Wang X.D., Liu S., Zeng Y., Zhang J.H., Lv Y., Niu J.P., Meng X.L., Cai P., Li Y., Gang B.Z., You Y., Lv Y., Ji Y. Prevalence of Constipation in Elderly and Its Association With Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study. *Front Neurosci.* 2022;15:821654. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.821654>.
 39. Basilisco G., Bharucha A.E. High-resolution anorectal manometry: an expensive hobby or worth every penny? *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29: 10.1111/nmo.13125. <https://doi.org/10.1111/nmo.13125>.
 40. Rao S.S.C., Go J.T. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging.* 2010;5:163–71.
 41. Калинин А.В., Буторова Л.И. Особенности диагностики и лечения запоров у лиц пожилого возраста. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;20(4):58–67.
 42. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Запор в пожилом возрасте: причины и лечение. Фарматека. 2015;10:26–30.
 43. Gao R., Tao Y., Zhou C., Li J., Wang X., Chen L., Li F., Guo L. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(2):169–177. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1568544>.
 44. Suares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:895–901.
 45. Chassagne P., Ducrotte P., Garnier P., Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Poly-

- ethylene Glycol 4000 (Forlax) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):429–439. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0762-6>.
46. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam*. 2005;3(3):223–8. <https://doi.org/10.1370/afm.272>.
 47. Bellini M., Usai-Satta P., Bove A., Bocchini R., Galeazzi F., Battaglia E., Alduini P., Buscarini E., Bassotti G. Chronic constipation diagnosis and treatment evaluation: the “CHRO.CO.DI.T.E.” study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0556-7>.
 48. Coyne K.S., Cash B., Kopp Z., Murphy S., Smith G.J., Davidson G.A. The prevalence of chronic constipation and fecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int*. 2011;107:254–61.
 49. Турчина М.С. Применение комплексного слабительного в терапии хронических запоров у пациентов, длительно применяющих слабительные раздражающего действия. МС. 2017;5.
 50. Барышникова Н.В., Ниязов Р.М., Наджафова К.Н., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Башкина О.А., Иманвердиева Н.А. Место Ипидакрина в составе комбинированной терапии у пациентов с инертной толстой кишкой. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;44–45.
-
- ## REFERENCES
1. Drossman D.A. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;1257–1261.
 2. Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and Risk Factors for, Chronic Idiopathic Constipation in the Community: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1582–1591.
 3. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010631>.
 4. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke III G.R. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Am Gastroenterol Assoc Gastroenterol*. 2013;144:218–38.
 5. Lazebnik L.B., Prilepskaya S.I., Baryshnikova E.N., Parfenov A.I., Kosacheva T.N. Prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow (according to the population study “MUZA”). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;3:68–74. (In Russian).
 6. Galagudza M.M., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Butko D.Yu. Pathogenesis of large intestine motor function disorders in functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>. (In Russian).
 7. Harari D. Constipation. In: Halter J.B., Ouslander J.G., Tinetti M.E., editors. *Hazzard’s Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, USA: McGraw-Hill Companies; 2009:1103–22.
 8. Harris LA. Prevalence and ramifications of chronic constipation. *Manag Care Interface*. 2005;18:23–30.
 9. Dennison C., Prasad M., Lloyd A., Bhattacharyya S.K., Dhawan R., Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:461–76.
 10. Whitehead W.E., Drinkwater D., Cheskin L.J., Heller B.R., Schuster M.M.J. Constipation in the elderly living at home. Definition, prevalence, and relationship to lifestyle and health status. *Am Geriatr Soc*. 1989;37:423–9.
 11. Glia A., Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:1083–9.
 12. Rao S.S., Seaton K., Miller M.J. et al. Psychological profiles and quality of life differ between patients with dyssynergia and those with slow transit constipation. *J Psychosom Res*. 2007;63:441–9.
 13. Neri L., Basilisco G., Corazziari E. Constipation severity is associated with productivity losses and health-care utilization in patients with chronic constipation. *United European Gastroenterol J*. 2014;2:138–47.
 14. Faigel D.O. A clinical approach to constipation. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):11–21. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(02\)90002-5](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(02)90002-5).
 15. Menees S.B., Guentner A., Chey S.W., Saad R., Chey W.D. How Do US Gastroenterologists Use Over-the-Counter and Prescription Medications in Patients With Gastroesophageal Reflux and Chronic Constipation? *Am J Gastroenterol* 2015, in press.
 16. Bowel Interest Group. The cost of constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:811.
 17. Lazebnik L.B., Turkina S.V., Golovanova Ye.V., Ardatkaya M.D., Ostroumova O.D., Komissarenko I.A., Korochanskaya N.V., Kozlova I.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Levchenko S.V., Loranskaya I.D., Tkachenko Ye.I., Sitkin S.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Shemerovskiy K. A. Constipation in adults. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;175(3):10–33. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33>. (In Russian).
 18. Deb B., Prichard D.O., Bharucha A.E. Constipation and Fecal Incontinence in the Elderly. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(11):54. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00791-1>.
 19. Lazebnik L.B. Age-related changes in the digestive system. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2006;1:1–8. (In Russian).
 20. Bassotti G., Usai Satta P., Bellini M. Chronic Idiopathic Constipation in Adults: A Review on Current

- Guidelines and Emerging Treatment Options. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:413–428. <https://doi.org/10.2147/CEG.S256364>.
21. Vazquez Roque M., Bouras E.P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:919–930.
 22. Emmanuel A., Mattace-Raso F., Neri M.C., Petersen K.U., Rey E., Rogers J. Constipation in older people: A consensus statement. *Int J Clin Pract*. 2017;71(1). <https://doi.org/10.1111/ijcp.12920>.
 23. Bharucha A.E., Dorn S. D., Lembo A., Pressman A. American gastroenterological association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):211–217.
 24. Lyaluykova E.A., Loginova E.N. Constipation in patients with comorbidity. *Lechaschi Vrach*. 2021;12(24):68–72. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.010>. (In Russian).
 25. Bassotti G., Chiarioni G., Vantini I. et al. Anorectal manometric abnormalities and colonic propulsive impairment in patients with severe chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci*. 1994;39:1558–64.
 26. Cook I.J., Talley N.J., Benninga M.A., Rao S.S., Scott S.M. Chronic constipation: overview and challenges. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(Suppl 2):1–8.
 27. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:687–711.
 28. Lovell R., Ford A. Global prevalence of, and risk factors for, irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:712–21.
 29. Klosterhalfen B., Offner F., Topf N., Vogel P., Mittermayer C. Sclerosis of the internal anal sphincter, a process of aging. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:606–9.
 30. Papachrysostomou M., Pye S.D., Wild S.R., Smith A.N. Significance of the thickness of the anal sphincters with age and its relevance in fecal incontinence. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:710–4.
 31. Bouras E.P., Tangalos E.G. Chronic constipation in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:463–80.
 32. Whitehead W.E., Palsson O.S., Simren M. Biomarkers to distinguish functional constipation from irritable bowel syndrome with constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:783–792.
 33. Wong R.K., Palsson O.S., Turner M.J. et al. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2228–2234.
 34. Abrahamsson H., Ostlund-Lindqvist A.M., Nilsson R. et al. Altered bile acid metabolism in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:1483–1488.
 35. Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20:31–40.
 36. Parthasarathy G., Chen J., Chen X. et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology*. 2016;150:367–379.e1.
 37. Chan A.O., Cheng C., Hui W.M. et al. Differing coping mechanisms, stress level and anorectal physiology in patients with functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5362–5366.
 38. Wang F., Fei M., Hu W.Z., Wang X.D., Liu S., Zeng Y., Zhang J.H., Lv Y., Niu J.P., Meng X.L., Cai P., Li Y., Gang B.Z., You Y., Lv Y., Ji Y. Prevalence of Constipation in Elderly and Its Association With Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study. *Front Neurosci*. 2022;15:821654. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.821654>.
 39. Basilisco G., Bharucha A.E. High-resolution anorectal manometry: an expensive hobby or worth every penny? *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:10.1111/nmo.13125. <https://doi.org/10.1111/nmo.13125>.
 40. Rao SSC., Go J.T. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging*. 2010;5:163–71.
 41. Kalinin A.V., Butorova L.I. Features of diagnostics and treatment of constipation at patients of elderly age. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(4):58–67. (In Russian).
 42. Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Farmateka. Constipation in the elderly: causes and treatment. 2015;10:26–30. (In Russian).
 43. Gao R., Tao Y., Zhou C., Li J., Wang X., Chen L., Li F., Guo L. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(2):169–177. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1568544>.
 44. Soares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:895–901.
 45. Chassagne P., Ducrotte P., Garnier P., Mathieix-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):429–439. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0762-6>.
 46. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam*. 2005;3(3):223–8. <https://doi.org/10.1370/afm.272>.
 47. Bellini M., Usai-Satta P., Bove A., Bocchini R., Galeazzi F., Battaglia E., Alduini P., Buscarini E., Bassotti G. Chronic constipation diagnosis and treatment evaluation: the «CHRO.CO.DI.T.E.» study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0556-7>.

48. Coyne K.S., Cash B., Kopp Z., Murphy S., Smith G.J., Davidson G.A. The prevalence of chronic constipation and fecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int.* 2011;107:254–61.
49. Turchina M.S. Application of a combination laxative in the treatment of chronic constipation in patients with prolonged use of irritant laxatives. *Medical Council.* 2017;5:77–79. (In Russian).
50. Baryshnikova N.V., Niyazov R.M., Nadzhafova K.N., Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Bashkina O.A., Imanverdieva N.A. The role of ipidacrine in combined therapy for patients with inertial colon. *University Therapeutic Journal.* 2022;4:44–45. (In Russian).

УДК 579.67+616.34-008.87+591.3+613.2+612.67+616-008.87
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.32.006>

МИКРОБИОТА ОТ РОЖДЕНИЯ И ДО СТАРОСТИ

© Юрий Владимирович Егай^{1, 2}, Юрий Павлович Успенский¹,
Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Сабина Радиковна Нурутдинова¹,
Владлена Дмитриевна Савина¹, Татьяна Владимировна Вавилова²

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

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

Контактная информация: Юрий Владимирович Егай — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии
им. В.А. Вальдмана. E-mail: yo.yuriy@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8967-2898>; SPIN: 7462-6750

Для цитирования: Егай Ю.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Нурутдинова С.Р., Савина В.Д.,
Вавилова Т.В. Микробиота от рождения и до старости. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):104–119.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.32.006>.

Поступила: 22.07.2025

Одобрена: 27.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. В работе проанализирована динамика микробиоты человека от внутриутробного периода до старости. Обобщены данные, опровергающие стерильность плода и показывающие роль материнской микробиоты в раннем микробном профиле. Рассмотрены ключевые факторы, влияющие на микробиоту: способ родоразрешения, тип вскармливания, прикорм и гормональные изменения в пубертате. Для взрослых изучены диета, фармакологические агенты, курение, стресс и контакт с животными. У пожилых людей отмечены снижение разнообразия микробиоты, уменьшение численности полезных бактерий и рост условно-патогенных микроорганизмов, что связано с хроническим воспалением. Подчеркнута высокая индивидуальная вариабельность микробиоты, обусловленная образом жизни, генетикой и коморбидностями. Перспективы включают стандартизацию методов, изучение микробиоты долгожителей и разработку персонализированных подходов к лечению дисбиозов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника, онтогенез, факторы среды, диета, старение, дисбиоз, метагеномика, фармакология, эмбриогенез

MICROBIOTA FROM BIRTH TO OLD AGE

© Yuriy V. Egay^{1, 2}, Yuriy P. Uspenskiy¹, Yulia A. Fominikh^{1, 2},
Sabina R. Nurutdinova¹, Vladlena D. Savina¹, Tatjana V. Vavilova²

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

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

Contact information: Yuriy V. Egay — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy named after
prof. V.A. Waldman. E-mail: yo.yuriy@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8967-2898>; SPIN: 7462-6750

For citation: Egay Yu.V., Uspenskiy Yu.P., Fominikh Yu.A., Nurutdinova S.R., Savina V.D., Vavilova T.V. Microbiota
from birth to old age. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):104–119. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.32.006>.

Received: 22.07.2025

Revised: 27.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. The study analyzes the dynamics of human microbiota from the prenatal period to old age. Data refuting fetal sterility and demonstrating the role of maternal microbiota in early microbial profiling are summarized. Key factors influencing microbiota are examined: delivery mode, feeding type, complementary feeding, and hormonal changes during puberty.

For adults, the impact of diet, pharmacological agents, smoking, stress, and contact with animals is investigated. In the elderly, reduced microbiota diversity, decreased abundance of beneficial bacteria, and increased growth of opportunistic pathogens are noted, which correlates with chronic inflammation. High individual variability of microbiota, determined by lifestyle, genetics, and comorbidities, is emphasized. Future research entails standardizing methods, studying the microbiota of centenarians, and developing personalized approaches to treat dysbiosis

KEYWORDS: gut microbiota, ontogenesis, environmental factors, diet, ageing, dysbiosis, metagenomics, pharmacy, embryogenesis

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит самую богатую и крайне разнообразную микробиоту в теле человека [1]. В ней представлено по меньшей мере 15 тысяч видов бактерий [2]. На грибы приходится 0,1% кишечных микробов [3]. Вирусов содержится более 10^{12} , а их соотношение с бактериями равное или больше в пользу вирусов [4]. Численность микроорганизмов неодинакова и зависит от места в пищеварительном тракте. Так, наблюдается постепенное увеличение ее по ходу пищеварительного тракта: до 10^2 клеток в 1 г содержимого желудка, около 10^2 /г в двенадцатиперстной кишке, в тонкой кишке 10^4 /г и 10^7 – 10^8 /г в ее дистальных отделах, максимальные значения выявлены в толстой кишке — до 10^{13} /г [5]. В слюне содержание микрофлоры составляет 10^9 на 1 мл содержимого, но поскольку объем жидкости невелик, то количество микроорганизмов по сравнению с другими отделами ЖКТ значительно меньше [1]. Причины такой количественной разницы в микробной концентрации — изменение pH, уровня кислорода в просвете тракта, особенности перистальтики и пассажа содержимого, наличие питательных веществ, особенности работы иммунной ткани кишечника, свойства эпителия и характеристики, связанные с организмом человека (возраст, образ жизни, здоровье и др.) [6]. Рассматривая качественный состав обитателей кишечника, можно подразделить его на группы. Например, в зависимости от постоянного пребывания в организме выделяют облигатных представителей, факультативных, транзиторных. Первые постоянно присутствуют в здоровом организме, численно преобладают и активно участвуют в метаболических и других процессах макроорганизма. Вторые немногочисленны, с изменчивым составом, не приспособлены к долговременному сосуществованию с организмом человека. Последняя группа — микроорганизмы, занесенные и проходящие

транзитом ЖКТ, самые малочисленные. По преобладанию определенного стабильного рода бактерий, мало зависящего от внешних факторов, микробиоту условно делят на три энтеротипа. Первый тип представлен преимущественно бактериями рода *Bacteroides* с высокой сахаролитической активностью. Во втором энтеротипе преобладает род *Prevotella*, в третьем — *Ruminococcus*, оба рода расщепляют гликопротеины слизи [5]. Предполагается, что энтеротип — это стабильная единица, то есть при влиянии различных факторов изменяются штаммы и виды, род при этом сохраняется. Но в настоящее время такая устойчивость ставится под сомнение, существуют исследования, подтверждающие быструю смену доминирующего рода бактерий [7] или указывающие на отсутствие четкого энтеротипа в кишечнике человека [2]. Так что говорить о строгом и четком разделении пока сложно. По месту нахождения в просвете ЖКТ микробов подразделяют на полостных и пристеночных, а по отношению к содержанию кислорода — на аэробов, факультативных и облигатных анаэробов [2]. Существуют виды бактерий, которые обнаруживаются чаще в том или ином возрасте и т.д.

ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПЕРИОД

Ранее считалось, что во внутриутробном периоде ЖКТ плода остается стерильным, а первая колонизация инициируется только в процессе родов [8]. Однако новые исследования опровергли данное мнение, продемонстрировав присутствие микроорганизмов, бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в пуповине, околоплодных водах и плаценте [9–13].

Предполагается, что обнаружение отдельных видов бактерий в меконии (таких как кишечная палочка, энтерококк фекальный и эпидермальный стафилококк) может быть результатом их проникновения через кровоток матери. Гипотеза транслокации была

подтверждена тем фактом, что из пуповинной крови были выделены бактерии родов *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium* [14]. Наиболее распространенными типами бактерий, выделенными из мекония, были *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [15]. Согласно многочисленным данным, микрофлора матери во время беременности может определять развитие атопических и аутоиммунных фенотипов у потомства и влиять на иммунитет ребенка и предрасположенность к заболеваниям [16].

РОДЫ И ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

В процессе родов новорожденные подвергаются воздействию широкого спектра микроорганизмов, которые уже более значительно способствуют колонизации кишечника. Способ родоразрешения влияет на состав микробиоты кишечника младенца, поэтому микробиота кишечника новорожденного будет во многом похожа на микробиоту, с которой он столкнулся во время родов. У младенцев, рожденных вагинальным путем, микробиом кишечника состоит из случайной смеси микроорганизмов, в основном передаваемых из кишечника матери и других вторичных источников, таких как ротовая полость и влагалище [17–19]. Чаще всего выявляются представители родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Escherichia* [20–24]. Это сообщество микробов отличается от сообщества небеременных женщин, поскольку вагинальный микробиом меняется во время беременности [25]. Например, у здоровых беременных по сравнению с небеременными отмечается более низкое разнообразие бактерий во влагалище и более высокий уровень *Lactobaccillus*, *Clostridiales*, *Bacteroidales* и *Actinomycetale* [26].

Младенцы, рожденные путем кесарева сечения, как правило, содержат в своем кишечном микробиоме больше видов *Klebsiella*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Staphylococcus* и других условно-патогенных микроорганизмов, потенциально происходящих из кожи, полости рта и больничной среды [17, 21, 22, 27]. Со временем микробиом младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения, становится похожим на микробиом детей, рожденных естественным путем. Значительное сходство наблюдается уже в возрасте от 6 месяцев до 1 года. Хотя в некоторых исследованиях показано, что различия в конкретных признаках и видах микроорганизмов могут сохраняться у некоторых детей до 2 лет [17, 27, 28].

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ В ПЕРВЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ РЕБЕНКА

В раннем младенчестве (1–6 месяцев) профиль микробиома меняется. На этом этапе большое влияние оказывает способ кормления. Грудное молоко не стерильно, оно содержит до 600 видов различных бактерий, численность которых в 1 мл молока достигает 10^3 – 10^4 . Большую часть бактерий грудного молока составляют бактерии родов *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Weissella*, *Bifidobacterium*. Кроме того, в грудном молоке могут присутствовать грамотрицательные бактерии *Serratia*, *Pseudomonas*, а также типичные представители микробиома полости рта — *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Prevotella* [29]. Таким образом, строгие анаэробы, такие как виды из родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium*, становятся доминирующими, в то время как факультативные анаэробные микроорганизмы, такие как виды из рода *Escherichia*, сокращаются в количестве [5].

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют более низкий уровень *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, чаще колонизируются представителями родов *Collinsella*, *Enterococcus*, *Escherichia* и *Clostridium* [30, 31].

В среднем периоде младенчества, который длится с 6 до 12 месяцев, вводится прикорм, что способствует увеличению разнообразия микробиома. Это связано с тем, что ребенок переходит от питания только грудным молоком к более разнообразному рациону [32]. В этот период в организме малыша увеличивается количество бактерий родов *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*, *Anaerostipes* и других анаэробов, которые способны перерабатывать сложные крахмалы и волокна, входящие в состав твердой пищи. Хотя отлучение от груди является важным этапом, который влияет на разнообразие микробиома [33–35], этот процесс происходит как у детей, находящихся на грудном вскармливании, так и у детей, которые питаются искусственными смесями. Причина этого в том, что новая твердая пища открывает новые возможности для колонизации микробами, создавая новые питательные ниши [36].

В период позднего младенчества и раннего детства, с 12 до 24 месяцев, микробиом кишечника продолжает развиваться [32]. Это происходит из-за изменений в рационе питания по мере того, как рацион ребенка становится более разнообразным. Примерно к

2–3 годам микробиом кишечника стабилизируется и у некоторых детей неотличим от микробиома взрослого человека, характеризующегося преобладанием родов *Bacteroides* и *Faecalibacterium*, а также представителей семейства *Lachnospiraceae* [36].

ДЕТСТВО И ПОДРОСТКОВЫЙ ПЕРИОД

Половое созревание — это важный период в жизни, который характеризуется глубокими физиологическими изменениями. Эти изменения, затрагивающие физическое развитие, во многом обусловлены гормональными процессами и сопровождаются психологической адаптацией. Таким образом, подростковый возраст дает возможность оценить потенциальное влияние гормонов на микробиоту кишечника [37]. В исследовании 2020 года было установлено, что у детей, не достигших половой зрелости, чаще встречаются представители следующих групп:

- *Clostridiales*;
- *Pasteurellales*;
- *Clostridiaceae*;
- *Coprobacillus*;
- *Haemophilus*.

Эти микроорганизмы встречаются гораздо чаще у детей, не достигших половой зрелости, чем у достигших.

У подростков, достигших половой зрелости, часто обнаруживаются представители класса *Betaproteobacteria* и порядка *Burkholderiales*. Они встречаются у них гораздо чаще, чем у подростков, не достигших этого состояния [38].

В другом исследовании сообщалось, что количество бактерий рода *Coprobacillus* больше у представителей мужского пола, что может быть связано с влиянием половых гормонов. Все микроорганизмы из рода *Coprococcus* способствуют выработке короткоцепочечных жирных кислот [39]. Таким образом, вполне вероятно, что у подростков количество бактерий, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты, увеличивается, что способствует экспрессии гена лептина, который, в свою очередь, активирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось и приводит к половому созреванию.

ВЗРОСЛЫЕ

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МИКРОБИОТУ ВЗРОСЛЫХ

Рассмотрение данной возрастной группы включает людей с периода юности до

среднего возраста включительно. Факторы, определяющие разнообразие человеческой микробиоты, крайне многочисленны. Среди них есть те, на которые невозможно повлиять (немодифицируемые): возраст, раса и этнос, генетические особенности; и те, на которые в той или иной мере можно воздействовать (модифицируемые): диета, образ жизни, состояние здоровья, социально-экономический статус, место проживания, культурно-национальные аспекты, факторы окружающей среды и т.д. [6, 40–43]. Для зрелого возраста не характерны специфические изменения здоровой микрофлоры [5], также взрослые люди обладают условно установившимися морфофункциональными и физиологическими характеристиками, которые вместе с немодифицируемыми факторами создают постоянный фон состояния организма для каждого индивида, поэтому целесообразно изучать влияния модифицируемых факторов на состав микрофлоры, которые в данной ситуации будут оказывать динамический эффект как на макро-, так и на микроорганизм.

ДИЕТА

Диета, привычная индивиду, в долгосрочной перспективе способна формировать разнообразие видов микроорганизмов, обитающих в ЖКТ.

Белок. В зависимости от вида белка его влияние на микробиоту не одинаково. В целом употребление животного белка менее благоприятно сказывается на состоянии ЖКТ по сравнению с растительным белком. Так, диеты с высоким содержанием растительного белка показали увеличение количества полезных *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, уменьшение неблагоприятно влияющих на ЖКТ бактерий видов *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*. Богатство животного белка в рационе проявилось увеличением *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bilophila* и уменьшением полезных бактерий *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp. и *E. rectale* [44, 45].

Жир. Наличие большого количества жиров в рационе ведет к увеличению количества типа *Firmicutes* и уменьшению *Bacteroidetes*, также увеличилось количество бактерий из таксонов *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Klebsiella* и *Shigella* [44]. Высокое содержание насыщенных жиров привело к непосредственному увеличению количества *Faecalibacterium prausnitzii* и снижению бактериального богатства [45], диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров показала повышение

разнообразия и увеличение содержания представителей семейства *Lachnospiraceae* [46].

Клетчатка. Пищевые волокна активно метаболизируются кишечной микрофлорой, одним из продуктов такой деятельности являются короткоцепочечные жирные кислоты, которые являются питательным субстратом эпителия кишечника и помимо общего благоприятного воздействия на кишечник способны влиять на регуляцию генов, пролиферацию и воспалительные процессы в кишечнике [45]. Диеты с высоким содержанием клетчатки положительно сказываются на разнообразии микрофлоры, обогащается тип *Bacteroidetes* и обедняется *Firmicutes*, увеличивается число бактерий родов *Prevotella*, *Treponema*, *Xylanibacter*, *Roseburia*, *Blautia*, некоторых видов *Eubacterium*, *Faecalibacterium* [5, 44, 47].

Западная диета. Западная диета состоит из блюд, богатых жирами, сахарами, крахмалом, красным мясом и бедных сложными углеводами, клетчаткой. Такой рацион приводит к относительно сниженному микробному разнообразию [48]. В кишечнике возрастает доля типов *Firmicutes* и *Mollicutes*, уменьшается *Bacteroidetes* [44, 45]. Снижается количество представителей родов *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, численно растут бактерии *Enterobacteria* [49]. В целом западная диета связана с риском воспаления, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми проблемами, ожирением и метаболическим синдромом [45].

Средиземноморская диета. Средиземноморская диета подразумевает рацион, богатый фруктами, зеленью и овощами, цельнозерновыми культурами, из мяса преобладают птица и рыба, последняя богата ненасыщенными жирными кислотами. На фоне такого питания увеличивалось присутствие *Bacteroidetes*, число *Prevotella* и некоторых *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Prevotella*, отмечалось снижение уровня *Clostridium*, *Ruminococcus* и *Coproccoccus* [49–52]. Разнообразие микрофлоры значительно выше по сравнению с микробиомом приверженцев западной диеты [45]. Средиземноморская диета в общем считается здоровой, отмечены положительные влияния на коррекцию избыточного веса, воспаление, нормализацию липидного профиля [49, 50].

ВЛИЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА НОРМАЛЬНУЮ МИКРОФЛОРУ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

Наиболее известным классом препаратов, вызывающих изменения микрофлоры, явля-

ются антибиотики. При этом антибиотикотерапия направлена не только на патогенные микроорганизмы, но и на ассоциированные с организмом микробные сообщества в кишечнике, оказывая долгосрочное негативное влияние на микробное сообщество кишечника даже после прекращения приема антибиотиков. Терапевтические дозы антибиотиков предназначены, как правило, для минимизации таких эффектов, как снижение общей массы бактерий, но, несмотря на эти усилия, некоторые подгруппы микробиоты могут сместиться в сторону увеличения колонизации условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Clostridium difficile* и *Candida albicans* [53]. Изменения в иммунитете кишечника повышают восприимчивость организма к инфекциям, вызываемым патогенами. Также изменения в структуре и функциях микробиоты кишечника после лечения антибиотиками создают метаболическую среду, благоприятную для прорастания и колонизации *C. difficile* и связанной с этим инфекционной диареи [54].

Помимо антибиотиков также могут влиять на состав микробиома человека ингибиторы H⁺, K⁺-АТФазы. Из-за снижения выработки кислоты и, следовательно, повышения pH просвета они изменяют флору желудка у хронических пациентов, а также увеличивают частоту избыточного роста мелких бактерий [55]. В другом исследовании, посвященном людям с сахарным диабетом 2-го типа, было продемонстрировано, что введение метформина сильно изменяет микробиом кишечника [56].

ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА МИКРОФЛОРУ

Домашние животные. Помимо лекарств, наши питомцы и взаимодействие с ними также могут воздействовать на состав микробиома человека. Домашние животные становятся своеобразным мостом между окружающим миром и людьми, которые с ними живут. Однако данное влияние в течение длительного времени достоверно не исследовалось и оставалось неизвестным.

В исследовании, проведенном в 2020 году, было обнаружено, что в микробиоме кишечника людей, живущих с домашними животными, и людей, у которых нет питомцев, не наблюдается значительных различий в основных типах бактерий. В обоих случаях преобладали *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*.

Однако на уровне видов бактерий, относящихся к типу *Firmicutes*, были выявлены некоторые отличия. Так, например, *Lactobacillus gasseri* и *Bacteroides cellulosilyticus* оказались более распространены у тех, кто не имеет домашних животных. В то же время у владельцев питомцев было обнаружено большее количество *Clostridium oroticum* и *Akkermansia muciniphila*.

Известно, что вид *Akkermansia muciniphila*, обнаруженный в большем количестве у владельцев животных, играет важную роль в формировании слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, увеличивая толщину слоя слизи.

Несмотря на выявленные изменения в составе бактерий типа *Firmicutes*, нельзя однозначно утверждать, что наличие домашних животных оказывает значительное влияние на микробиом взрослых хозяев [57].

Курение. Табачный дым содержит токсичные компоненты (никотин, полиароматические углеводороды, альдегиды, тяжелые металлы), которые нарушают баланс кишечной микробиоты. Эти вещества влияют на окислительный стресс, целостность слизистого барьера, pH кишечника и экспрессию иммунных белков, что способствует дисбиозу [58]. У курильщиков повышено содержание *Bacteroidetes* и снижено количество *Firmicutes* и *Proteobacteria* по сравнению с некурящими [59]. Также курение связано с уменьшением полезных бактерий (например, *Faecalibacterium prausnitzii*), что повышает риск воспалительных заболеваний кишечника [60]. Имеются гипотезы, что отказ от курения и переход на менее вредные альтернативы (например, вдыхание аэрозоля, который образуется при использовании систем нагревания табака) могут частично восстановить микробный баланс, однако ключевым остается дальнейшее изучение молекулярных механизмов этих процессов [61].

Стресс. В последние годы появляется все больше доказательств того, что между микробиомом кишечника и мозгом существуют пути двунаправленной связи, и недавние исследования показали, что эта связь осуществляется посредством различных процессов, включая блуждающий нерв, передачу сигналов кишечных гормонов, воспалительные процессы и выработку нейротрансмиттеров [62, 63]. Таким образом, стресс, как реальный, так и предполагаемый, может влиять на эту двустороннюю связь, способствуя развитию дисбактериоза и повышая вероятность возникновения заболеваний [64, 65]. Например,

стресс может запустить реакцию «бей–беги», увеличивая выработку кортикотропин-рилизинг-гормона и катехоламинов в центральной нервной системе. Эти вещества, в свою очередь, оказывают влияние на функционирование кишечного микробиома [65, 66]. Вместе с тем процессы, возникающие в ответ на стрессовые ситуации и сопровождающиеся выделением микробных веществ, таких как триптофан или серотонин, могут приводить к дисбактериозу кишечника, увеличению его проницаемости и высвобождению некоторых нейротрансмиттеров, ассоциированных с определенными заболеваниями [67]. Исследования также продемонстрировали, что в условиях отсутствия стресса и во время практик, направленных на его снижение, таких как медитация, микробиота начинает активно вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты и запускает процессы, направленные на борьбу с воспалением. Это также подчеркивает негативное воздействие стресса на функционирование и здоровье кишечника [65, 68].

ОБЩЕНЫЕ СВЕДЕНИЯ

О МИКРОБИОТЕ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

Firmicutes и *Bacterioidetes* — наиболее распространенные таксоны у взрослых [6, 69], у детей и пожилых наряду с ними также стоят актинобактерии, бета-протеобактерии и дельта-протеобактерии. С возрастом снижается относительное количество *Actinobacteria*, наблюдается характерное доминирование *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium* (бактерии, свойственные детям, обладающие противовоспалительными свойствами; их количество снижается с возрастом) и *Lachnospiraceae* [70]. Состав грибного царства достигает зрелости у взрослых людей и характеризуется доминированием типов *Ascomycota*, *Basidiomycota* и *Zygomycota*. В здоровой кишечной микробиоте наиболее распространенными родами являются *Candida*, *Saccharomyces* и *Cladosporium* [71, 72]. Вирусная популяция ЖКТ представлена преимущественно бактериофагами, поражающими бактерии, в меньшей степени вирусами, тропными к клеткам человека, археям, клеткам растений (последние, вероятно, транзитные и попадают в тело с едой) [73]. Наиболее многочисленные таксоны вирусов пищеварительного тракта человека — порядок *Caudovirales*, расформированный в 2021 году на семейства: *Ackermannviridae*, *Chaseviridae*, *Herelleviridae*, *Demereciviridae*, *Drexelviridae*,

Autographiviridae, *Microviridae*; порядок *CrAssphage*. Рассматривая возрастные изменения, отмечают колебания в соотношении бактериофаги / эукариотические вирусы и бактерии/вирусы, которые продолжают примерно до двух лет, далее идет стабилизация и достижение довольно устойчивого состава во взрослом возрасте. Вирусный состав зрелых людей богат фагами — *Caudovirales*, *Microviridea*, значительно меньше обнаруживаются эукариотические вирусы — *Anelloviruses*, *Herpesviruses*, *Adenoviruses*, *Rotaviruses* и др. [74]. Альфа-разнообразие (таксономическое богатство) кишечника значительно меняется в младенчестве и младшем детском возрасте (рассмотрено выше), однако процесс созревания микробиоты может продолжаться до окончания подросткового возраста, причем значима роль индивидуальных особенностей развития у детей. Во взрослом возрасте микрофлора приобретает стабильность, в пожилом возрасте разнообразие увеличивается [70] или уже остается условно стабильным [75].

ПОЖИЛОЙ И СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ, ДОЛГОЖИТЕЛИ

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МИКРОБИОТУ

Чтобы говорить об изменении кишечной микробиоты данной возрастной группы, надо выделить основные факторы, способные влиять на состояние как макроорганизма, так и микроорганизмов, населяющих его в соответствующем возрастном диапазоне. Наиболее значимы: диета, состояние здоровья и наличие заболеваний, их медикаментозная поддержка, неизбежное старение тела и соответствующее изменение метаболизма, особенности социального статуса и положения, качества жизни. Естественно, расовая и этническая принадлежность, постоянное проживание в определенном географическом регионе, собственные привычки и образ жизни слабо связаны с возрастными факторами и больше определяют индивидуальные характеристики микробиоты человека [6].

Диета — один из факторов, способных влиять на состав микробиоты кишечника у пожилых людей [76, 77]. Изменение пищевых привычек связано со снижением или потерей вкуса и запаха, трудностями при жевании и глотании, обусловленными анатомо-физиологическими, иногда психологическими возрастными изменениями. Эти состояния часто приводят к предпочтению продуктов, богатых

сахарами и жирами, что снижает потребление продуктов растительного происхождения [6]. Немаловажную роль играют социально-экономические аспекты: доступность качественных продуктов, возможность осуществления кулинарной обработки, контроль за рационом и др.

Влияние состояния здоровья проявляется в том, что изменение микробного разнообразия связано с ухудшением параметров здоровья. Существует корреляция между характером кишечной микробиоты и наличием воспалительного процесса в организме [78–80], хотя трудно сказать, что является первопричиной — состав микроорганизмов или состояние человека. Вероятно, ряд возрастных изменений способствует смене состава микрофлоры, а тот, в свою очередь, усиливает неблагоприятные старческие перестройки, в том числе склонность к воспалительным процессам в организме. Отдельно стоит отметить болезни, которые не обязательно связаны с возрастом. Воспалительные заболевания ЖКТ, болезни с нарушением всасывания, метаболизма и многое другое так или иначе будут оказывать влияние на состояние микробиоты. Многие лекарственные средства также изменяют кишечное разнообразие, широко известна роль антибиотиков в возникновении дисбиозов [81, 82].

Старение — процесс, приводящий в итоге к общему снижению физиологических функций организма [6]. Для ЖКТ эти изменения проявляются в дегенерации местной нервной системы, изменении эпителия — его секреторно-защитной функции, нарушении моторики, старении местной лимфоидной ткани, что суммарно способствует развитию желудочно-кишечных патологий [83], что также приводит к изменению микробиоты кишечника.

ОБЩЕНЫЕ СВЕДЕНИЯ О МИКРОБИОТЕ

Bacteroidetes и *Firmicutes* по-прежнему доминируют в микробиоте кишечника пожилых людей, но имеются изменения их соотношений [84]. У лиц старше 70 лет наблюдается увеличение относительной численности *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [70, 85], причем преимущественно на фоне уменьшения количества *Firmicutes* [6]. В исследовании, проведенном в Ирландии [85], наиболее распространенный род у людей старше 65 лет — *Faecalibacterium*, за ними следуют *Ruminococcus*, *Roseburia* и бифидобактерии. В работах с японским населением наиболее представленные рода у лиц пожилого и старческого возраста — *Megamonas* и *Peptoniphilus*.

В этом же исследовании были обнаружены бактерии, свойственные ротовой полости, а не кишечнику, — *Porphyromonas*, *Treponema*, *Fusobacterium* и *Pseudoramibacter*, что объясняется снижением функциональных, в том числе барьерных, характеристик ЖКТ [70]. Исследования, проведенные в Италии [86], выявили следующие изменения микрофлоры людей преклонного возраста среди типа *Firmicutes*: количество представителей кластера XIVa *Clostridium* уменьшается, в том числе за счет снижения содержания *Ruminococcus obeum*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium ventriosum*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii*, снижены значения *Papillibacter cinnamovorans*, *Faecalibacterium prausnitzii* (из кластера IV *Clostridium*), *Akkermansia muciniphila* и бифидобактерий, в то же время количество *Anaerotruncus colihominis* (кластер *Clostridium* IV) и *Eubacterium limosum* (*Clostridium* XV) увеличивается, все перечисленные виды являются продуцентами бутирата, представители рода *Bacillus* увеличиваются в количестве, растет число протеобактерий, включающих множество патобионтов. Среди грибов преимущественно наблюдают рода *Candida* (преобладают), *Penicillium*, *Saccharomyces* и *Aspergillus* [87, 88]. Согласно исследованию жителей Сардинии [75], проживших 99 лет и более, у долгожителей наблюдали снижение количества *Firmicutes*, увеличение распространенности протеобактерий, на уровне родов было уменьшено содержание представителей *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Corprococcus*, *Dorea*, но отмечено обогащение *Bifidobacterium*, *Methanobrevibacter*, *Pyramidobacter*, *Synergistes* и *Escherichia*. В другой работе [84] замечено повышение количества *Eubacterium limosum*, *Akkermansia* и патобионтов, преимущественно за счет представителей протеобактерий. В целом для пожилых людей характерны уменьшение обилия видов, продуцирующих бутират (некоторые виды кластеров *Clostridium* IV, XIVa, XV) [6], и представителей, обладающих противовоспалительными свойствами (*Faecalibacterium prausnitzii*, виды рода бифидобактерии [70, 86]), наличие потенциальных патогенов [89–93]. Следует отметить важность выработки короткоцепочечных жирных кислот, поскольку они обеспечивают снижение pH, защиту от избыточного роста патогенных микроорганизмов, стимуляцию роста симбионтов из типа *Firmicutes*, нормальную моторику кишечника, пролиферацию и дифференциацию клеток, выработку гормонов, питание энтероцитов, модуляцию

иммунного ответа путем ингибирования выработки воспалительных медиаторов [6]. Рост грибов *C. albicans* постоянно наблюдается при многих заболеваниях кишечника, дыхательных путей, печени и др. [3], что предполагает не последнюю его роль в ухудшении состояния здоровья, а также грибок способен угнетать рост некоторых родов бактерий кишечника [94]. Описанные изменения связаны с повышенным воспалительным статусом пожилых людей и усугублением многих соматических болезней с возрастом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота человека — это сложная и изменчивая экосистема, тесно связанная с макроорганизмом через взаимодействия. Этот микробно-тканевый комплекс играет ключевую роль в поддержании гомеостаза, но его изучение сопряжено с множеством трудностей.

Современные исследования в области метагеномного секвенирования и биоинформатики сделали значительный шаг вперед, но данные о микробиоте остаются неоднородными и переменчивыми. В детстве и младенчестве можно выявить относительно стабильные закономерности формирования микробиоты, такие как влияние типа вскармливания и приема антибиотиков. Однако у взрослых и пожилых людей состав микробиоты становится очень индивидуальным. Это связано с множеством факторов, включая:

- образ жизни (питание, физическая активность, стресс);
- сопутствующие заболевания (метаболический синдром, аутоиммунные расстройства);
- внешние воздействия (прием лекарств, экология, географическое положение).

Анализ показал, что возрастные изменения микробиоты происходят нелинейно. В детстве она активно формируется, в зрелом возрасте стабилизируется, а в пожилом — теряет разнообразие из-за иммунного старения. Однако эти тенденции не всегда одинаковы: высокая вариабельность между людьми затрудняет создание четких возрастных классификаций.

Перспективы исследований можно разделить на три группы.

1. Изучение многофакторности. Необходимо системно оценить влияние различных факторов, таких как диета и генетика, на формирование микробиоты.

2. Фокус на пожилых людях. Большинство исследований касаются детей и молодых взрослых, тогда как данные о микробиоте пожилых людей остаются фрагментарными и противоречивыми.
3. Стандартизация методов. Разработка единых протоколов сбора и анализа данных поможет снизить вариативность, вызванную различиями в методиках.

Таким образом, микробиота остается динамичной и уникальной для каждого человека системой. Это требует отказа от упрощенных моделей в пользу комплексных междисциплинарных исследований. Только такой подход позволит полностью раскрыть ее потенциал для прогнозирования заболеваний и разработки персонализированных терапий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;19,14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
2. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ.* 2017;17:1244–1247.
3. Zhang F., Aschenbrenner D., Yoo J.Y., Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe.* 2022;3(12):e969–e983. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00203-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00203-8).
4. Shkoporov A.N., Hill C. Bacteriophages of the human gut: the “Known Unknown” of the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2019;25:195–209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>.
5. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(2):42–55.
6. Mangiola F., Nicoletti A., Gasbarrini A., Ponziani F.R. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7404–7413. https://doi.org/10.26355/eurrev_201811_16280.
7. Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E. et al. Rethinking “enterotypes”. *Cell Host Microbe.* 2014;16(4):433–7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.013>.
8. Salazar N., Arbolea S., Valdés L. et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 2014;5:406. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>.
9. Jung E., Romero R., Yoon B.H. et al. Bacteria in the amniotic fluid without inflammation: early colonization vs. contamination. *J Perinat Med.* 2021;49(9):1103–1121. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0191>.
10. Romero R., Gervasi M.T., DiGiulio D.B. et al. Are bacteria, fungi, and archaea present in the midtrimester amniotic fluid? *J Perinat Med.* 2023;51(7):886–890. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0604>.
11. Stupak A., Gęca T., Kwaśniewska A. et al. Comparative Analysis of the Placental Microbiome in Pregnancies with Late Fetal Growth Restriction versus Physiological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6922. <https://doi.org/10.3390/ijms24086922>.
12. Campisciano G., Quadrifoglio M., Comar M. et al. Evidence of bacterial DNA presence in chorionic villi and amniotic fluid in the first and second trimester of pregnancy. *Future Microbiol.* 2021;16:801–810. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0243>.
13. Sharlandjieva V., Beristain A.G., Terry J. Assessment of the human placental microbiome in early pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1096262. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1096262>.
14. Bartnicka A., Gałęcka M., Mazela J. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. The impact of perinatal and postnatal factors on composition of the intestinal microbiota in infants. *Stand. Med. Pediatr.* 2016;13:112–116.
15. Tapiainen T., Paalanen N., Tejesvi M.V. et al. Maternal influence on the fetal microbiome in a population-based study of the first-pass meconium. *Pediatr Res.* 2018;84(3):371–379. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.29>.

16. Nyangahu D.D., Jaspan H.B. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):47–56. <https://doi.org/10.1111/cei.13331>.
17. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
18. Ferretti P., Pasolli E., Tett A. et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>.
19. Podlesny D., Fricke W.F. Strain inheritance and neonatal gut microbiota development: A meta-analysis. *Int J Med Microbiol.* 2021;311(3):151483. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.151483>.
20. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>.
21. Xiao L., Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut.* 2023;72(4):772–786. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>.
22. Enav H., Bäckhed F., Ley R.E. The developing infant gut microbiome: A strain-level view. *Cell Host Microbe.* 2022;30(5):627–638. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.009>.
23. Roswall J., Olsson L.M., Kovatcheva-Datchary P. et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765–776.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.021>.
24. Zhang C., Li L., Jin B. et al. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. *Front Microbiol.* 2021;12:724449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449>.
25. Freitas A.C., Chaban B., Bocking A. et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Sci Rep.* 2017;7(1):9212. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07790-9>.
26. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760–5. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
27. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
28. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
29. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–66. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249>.
30. Mueller N.T., Bakacs E., Combellick J. et al. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.
31. Di Guglielmo M.D., Franke K.R., Robbins A., Crowley E.L. Impact of early feeding: Metagenomics analysis of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:816601. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.816601>.
32. Ma J., Li Z., Zhang W. et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10(1):15792. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>.
33. Wernroth M.L., Peura S., Hedman A.M. et al. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Sci Rep.* 2022;12(1):9080. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13009-3>.
34. Homann C.M., Rossel C.A.J., Dizzell S. et al. Infants' first solid foods: Impact on gut Microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients.* 2021;13(8):2639. <https://doi.org/10.3390/nu13082639>.
35. McKeen S., Roy N.C., Mullaney J.A. et al. Adaptation of the infant gut microbiome during the complementary feeding transition. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270213>.
36. Nunez H., Nieto P.A., Mars R.A. et al. Early life gut microbiome and its impact on childhood health and chronic conditions. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2463567. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2463567>.
37. Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell.* 2017;171(7):1481–93.
38. Yuan X., Chen R., Zhang Y. et al. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>.
39. Lin H., An Y., Hao F. et al. Correlations of fecal Metabonomic and Microbiomic changes induced by high-fat diet in the pre-obesity state. *Sci Rep.* 2016;6:21618.
40. Zuo T., Sun Y., Wan Y. et al. Human-Gut-DNA Virome Variations across Geography, Ethnicity, and Urbanization. *Cell Host Microbe.* 2020;28(5):741–751.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.005>.
41. Shkoporov A.N., Clooney A.G., Sutton T.D.S. et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell Host Microbe.* 2019;26(4):527–541.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>.
42. Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V. et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4742–4749.
43. Wu X., Xia Y., He F. et al. Intestinal mycobacteria in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome.* 2021;9(1):60. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01024-x>.

44. 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>.
45. Dong T.S., Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):231–242. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.067>.
46. Menni C., Zierer J., Pallister T. et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep*. 2017;7(1):11079. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10382-2>.
47. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014;20(5):779–786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>.
48. Gupta V.K., Paul S., Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>.
49. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>.
50. Koloveryou E., Panagiotakos D.B., Pitsavos C. et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):73–81. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2672>.
51. Garcia-Mantrana I., Selma-Royo M., Alcantara C., Collado M.C. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol*. 2018;9:890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>.
52. Pagliai G., Russo E., Niccolai E. et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 2020;59(5):2011–2024. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02050-0>.
53. Cresci G.A., Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):734–46. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>.
54. Theriot C.M., Koenigsnecht M.J., Carlson P.E. et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nature Comm*. 2014;5:3114. <https://doi.org/10.1038/ncomms4114>.
55. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):504–508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>.
56. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
57. Kates A.E., Jarrett O., Skarlupka J.H. et al. Household Pet Ownership and the Microbial Diversity of the Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:73. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00073>.
58. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Башкина О.А. и др. Сигаретный дым и кишечная микробиота — что мы знаем? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;3:134–143. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-134-143>.
59. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J. et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med*. 2018;7:282. <https://doi.org/10.3390/jcm7090282>.
60. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
61. Bentley M.C., Almstetter M., Arndt D. et al. Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening. *Anal Bioanal Chem*. 2020;412(11):2675–2685. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02502-1>.
62. Tillisch K., Labus J.S. Neuroimaging the microbiome-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:405–416. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_18.
63. Mohajeri M.H., La Fata G., Steinert R.E., Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev*. 2018;76(7):481–496. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009>.
64. Tetel M.J., de Vries G.J., Melcangi R.C. et al. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol*. 2018;30(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12548>.
65. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;7:124–136. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
66. Mayer E.A., Hsiao E.Y. The Gut and Its Microbiome as Related to Central Nervous System Functioning and Psychological Well-being: Introduction to the Special Issue of Psychosomatic Medicine. *Psychosom Med*. 2017;79(8):844–846. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000525>.
67. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z. et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.142>.
68. Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neu-*

- robiol Stress. 2016;4:23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001>.
69. Arora T., Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016;280(4):339–49. <https://doi.org/10.1111/joim.12508>.
 70. Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>.
 71. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):153. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>.
 72. Hallen-Adams H.E., Kachman S.D., Kim J. et al. Fungi inhabiting the healthy human gastrointestinal tract: A diverse and dynamic community. *Fungal Ecology*, 2015;15:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.funeco.2015.01.006>.
 73. Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(8):514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>.
 74. Cao Z., Sugimura N., Burgermeister E. et al. The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *EBioMedicine*. 2022;81:104113. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104113>.
 75. Wu L., Zeng T., Zinellu A. et al. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. *mSystems*. 2019;4(4):e00325–19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00325-19>.
 76. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J., Queipo-Ortuño M.I. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014;5:190. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00190>.
 77. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
 78. Man A.L., Bertelli E., Rentini S. et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(7):515–27. <https://doi.org/10.1042/CS20150046>.
 79. Kim K.A., Jeong J.J., Yoo S.Y., Kim D.H. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflammaging in mice. *BMC Microbiol*. 2016;16:9. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0625-7>.
 80. Chen X., Zheng L., Zheng Y.Q. et al. The cardiovascular macrophage: a missing link between gut microbiota and cardiovascular diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(6):1860–1872. https://doi.org/10.26355/eurrev_201803_14607.
 81. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–8. <https://doi.org/10.1159/000443360>.
 82. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458–478. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003>.
 83. Soenen S., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):12–8. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000238>.
 84. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 85. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):776–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.13310>.
 86. Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5(5):e10667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>. Erratum in: *PLoS One*. 2010;5(6). <https://doi.org/10.1371/annotation/df45912f-d15c-44ab-8312-e7ec0607604d>.
 87. Wu L., Zeng T., Deligios M. et al. Age-Related Variation of Bacterial and Fungal Communities in Different Body Habitats across the Young, Elderly, and Centenarians in Sardinia. *mSphere*. 2020;5(1):e00558–19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00558-19>.
 88. Ahmad H.F., Mejia J.L.C., Krych L. et al. Gut mycobiome dysbiosis is linked to hypertriglyceridemia among home dwelling elderly Danes bioRxiv. 2020; published online <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.044693>.
 89. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214–5. <https://doi.org/10.1126/science.aac8469>.
 90. Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.
 91. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 92. Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.
 93. Shoaie S., Ghaffari P., Kovatcheva-Datchary P. et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab*. 2015;22(2):320–31. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.001>.
 94. Rao C., Coyte K.Z., Bainter W. et al. Multi-kingdom ecological drivers of microbiota assembly in preterm infants. *Nature*. 2021;591(7851):633–638. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03241-8>.

REFERENCES

- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;19,14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
- Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of species composition, functions and research methods. *RMJ.* 2017;17:1244–1247. (In Russian).
- Zhang F., Aschenbrenner D., Yoo J.Y., Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe.* 2022;3(12):e969–e983. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00203-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00203-8).
- Shkoporov A.N., Hill C. Bacteriophages of the human gut: the “Known Unknown” of the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2019;25:195–209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>.
- Kaibysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. *Evidence-based gastroenterology.* 2020;9(2):42–55. (In Russian).
- Mangiola F., Nicoletti A., Gasbarrini A., Ponziani F.R. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7404–7413. https://doi.org/10.26355/eurev_201811_16280.
- Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E. et al. Rethinking “enterotypes”. *Cell Host Microbe.* 2014;16(4):433–7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.013>.
- Salazar N., Arboleya S., Valdés L. et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 2014;5:406. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>.
- Jung E., Romero R., Yoon B.H. et al. Bacteria in the amniotic fluid without inflammation: early colonization vs. contamination. *J Perinat Med.* 2021;49(9):1103–1121. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0191>.
- Romero R., Gervasi M.T., DiGiulio D.B. et al. Are bacteria, fungi, and archaea present in the midtrimester amniotic fluid? *J Perinat Med.* 2023;51(7):886–890. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0604>.
- Stupak A., Gęca T., Kwaśniewska A. et al. Comparative Analysis of the Placental Microbiome in Pregnancies with Late Fetal Growth Restriction versus Physiological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6922. <https://doi.org/10.3390/ijms24086922>.
- Campisciano G., Quadrifoglio M., Comar M. et al. Evidence of bacterial DNA presence in chorionic villi and amniotic fluid in the first and second trimester of pregnancy. *Future Microbiol.* 2021;16:801–810. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0243>.
- Sharlandjieva V., Beristain A.G., Terry J. Assessment of the human placental microbiome in early pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1096262. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1096262>.
- Bartnicka A., Gałęcka M., Mazela J. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. The impact of perinatal and postnatal factors on composition of the intestinal microbiota in infants. *Stand. Med. Pediatr.* 2016;13:112–116.
- Tapiainen T., Paalanen N., Tejesvi M.V. et al. Maternal influence on the fetal microbiome in a population-based study of the first-pass meconium. *Pediatr Res.* 2018;84(3):371–379. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.29>.
- Nyangahu D.D., Jaspan H.B. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):47–56. <https://doi.org/10.1111/cei.13331>.
- Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
- Ferretti P., Pasolli E., Tett A. et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>.
- Podlesny D., Fricke W.F. Strain inheritance and neonatal gut microbiota development: A meta-analysis. *Int J Med Microbiol.* 2021;311(3):151483. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.151483>.
- Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>.
- Xiao L., Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut.* 2023;72(4):772–786. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>.
- Enav H., Bäckhed F., Ley R.E. The developing infant gut microbiome: A strain-level view. *Cell Host Microbe.* 2022;30(5):627–638. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.009>.
- Roswall J., Olsson L.M., Kovatcheva-Datchary P. et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765–776.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.021>.
- Zhang C., Li L., Jin B. et al. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. *Front Microbiol.* 2021;12:724449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449>.
- Freitas A.C., Chaban B., Bocking A. et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Sci Rep.* 2017;7(1):9212. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07790-9>.
- Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760–5. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.

27. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
28. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
29. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroides* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–66. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249>.
30. Mueller N.T., Bakacs E., Combellick J. et al. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.
31. Di Guglielmo M.D., Franke K.R., Robbins A., Crowgey E.L. Impact of early feeding: Metagenomics analysis of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:816601. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.816601>.
32. Ma J., Li Z., Zhang W. et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10(1):15792. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>.
33. Wernroth M.L., Peura S., Hedman A.M. et al. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Sci Rep.* 2022;12(1):9080. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13009-3>.
34. Homann C.M., Rossel C.A.J., Dizzell S. et al. Infants' first solid foods: Impact on gut Microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients.* 2021;13(8):2639. <https://doi.org/10.3390/nu13082639>.
35. McKeen S., Roy N.C., Mullaney J.A. et al. Adaptation of the infant gut microbiome during the complementary feeding transition. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270213>.
36. Nunez H., Nieto P.A., Mars R.A. et al. Early life gut microbiome and its impact on childhood health and chronic conditions. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2463567. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2463567>.
37. Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell.* 2017;171(7):1481–93.
38. Yuan X., Chen R., Zhang Y. et al. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>.
39. Lin H., An Y., Hao F. et al. Correlations of fecal Metabonomic and Microbiomic changes induced by high-fat diet in the pre-obesity state. *Sci Rep.* 2016;6:21618.
40. Zuo T., Sun Y., Wan Y. et al. Human-Gut-DNA Virome Variations across Geography, Ethnicity, and Urbanization. *Cell Host Microbe.* 2020;28(5):741–751.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.005>.
41. Shkorporov A.N., Clooney A.G., Sutton T.D.S. et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell Host Microbe.* 2019;26(4):527–541.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>.
42. Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V. et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4742–4749.
43. Wu X., Xia Y., He F. et al. Intestinal mycobacteria in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome.* 2021;9(1):60. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01024-x>.
44. 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>.
45. Dong T.S., Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):231–242. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.067>.
46. Menni C., Zierer J., Pallister T. et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep.* 2017;7(1):11079. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10382-2>.
47. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab.* 2014;20(5):779–786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>.
48. Gupta V.K., Paul S., Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>.
49. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>.
50. Koloverou E., Panagiotakos D.B., Pitsavos C. et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):73–81. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2672>.
51. Garcia-Mantrana I., Selma-Royo M., Alcantara C., Collado M.C. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>.
52. Pagliai G., Russo E., Niccolai E. et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr.* 2020;59(5):2011–2024. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02050-0>.
53. Cresci G.A., Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734–46. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>.

54. Theriot C.M., Koenigsnecht M.J., Carlson P.E. et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nature Comm.* 2014;5:3114. <https://doi.org/10.1038/ncomms4114>.
55. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiechio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):504–508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>.
56. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
57. Kates A.E., Jarrett O., Skarlupka J.H. et al. Household Pet Ownership and the Microbial Diversity of the Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:73. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00073>.
58. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Bashkina O.A. et al. Cigarette smoke and intestinal microbiota — what do we know? *Experimental and clinical gastroenterology.* 2023;3:134–143. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-134-143>. (In Russian).
59. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J. et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med.* 2018;7:282. <https://doi.org/10.3390/jcm7090282>.
60. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
61. Bentley M.C., Almstetter M., Arndt D. et al. Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening. *Anal Bioanal Chem.* 2020;412(11):2675–2685. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02502-1>.
62. Tillisch K., Labus J.S. Neuroimaging the microbiome-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:405–416. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_18.
63. Mohajeri M.H., La Fata G., Steinert R.E., Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 2018;76(7):481–496. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009>.
64. Tetel M.J., de Vries G.J., Melcangi R.C. et al. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12548>.
65. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress.* 2017;7:124–136. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
66. Mayer E.A., Hsiao E.Y. The Gut and Its Microbiome as Related to Central Nervous System Functioning and Psychological Well-being: Introduction to the Special Issue of Psychosomatic Medicine. *Psychosom Med.* 2017;79(8):844–846. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000525>.
67. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z. et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.142>.
68. Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016;4:23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001>.
69. Arora T., Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med.* 2016;280(4):339–49. <https://doi.org/10.1111/joim.12508>.
70. Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016;16:90. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>.
71. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome.* 2017;5(1):153. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>.
72. Hallen-Adams H.E., Kachman S.D., Kim J. et al. Fungi inhabiting the healthy human gastrointestinal tract: A diverse and dynamic community. *Fungal Ecology.* 2015;15:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.funeco.2015.01.006>.
73. Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(8):514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>.
74. Cao Z., Sugimura N., Burgermeister E. et al. The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *EBioMedicine.* 2022;81:104113. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104113>.
75. Wu L., Zeng T., Zinellu A. et al. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. *mSystems.* 2019;4(4):e00325–19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00325-19>.
76. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J., Queipo-Ortuño M.I. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014;5:190. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00190>.
77. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
78. Man A.L., Bertelli E., Rentini S. et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and in-

- nate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(7):515–27. <https://doi.org/10.1042/CS20150046>.
79. Kim K.A., Jeong J.J., Yoo S.Y., Kim D.H. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflammaging in mice. *BMC Microbiol*. 2016;16:9. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0625-7>.
 80. Chen X., Zheng L., Zheng Y.Q. et al. The cardiovascular macrophage: a missing link between gut microbiota and cardiovascular diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(6):1860–1872. https://doi.org/10.26355/eurev_201803_14607.
 81. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–8. <https://doi.org/10.1159/000443360>.
 82. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458–478. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003>.
 83. Soenen S., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):12–8. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000238>.
 84. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 85. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):776–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.13310>.
 86. Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5(5):e10667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>. Erratum in: *PLoS One*. 2010;5(6). <https://doi.org/10.1371/annotation/df45912f-d15c-44ab-8312-e7ec0607604d>.
 87. Wu L., Zeng T., Deligios M. et al. Age-Related Variation of Bacterial and Fungal Communities in Different Body Habitats across the Young, Elderly, and Centenarians in Sardinia. *mSphere*. 2020;5(1):e00558–19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00558-19>.
 88. Ahmad H.F., Mejia J.L.C., Krych L. et al. Gut mycobio-
biome dysbiosis is linked to hypertriglyceridemia among home dwelling elderly Danes *bioRxiv*. 2020; published online <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.044693>.
 89. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214–5. <https://doi.org/10.1126/science.aac8469>.
 90. Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.
 91. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 92. Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.
 93. Shoaie S., Ghaffari P., Kovatcheva-Datchary P. et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab*. 2015;22(2):320–31. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.001>.
 94. Rao C., Coyte K.Z., Bainter W. et al. Multi-kingdom ecological drivers of microbiota assembly in preterm infants. *Nature*. 2021;591(7851):633–638. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03241-8>.

УДК 616.36-003.826+616-056.52+615.874.2
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.21.45.007>

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА СТЕАТОЗ И ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

© Яман Захид Вахидулла¹, Чавдар Савов Павлов²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, Российская Федерация

² Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Российская Федерация

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

Для цитирования: Вахидулла Я.З., Павлов Ч.С. Влияние изменения образа жизни на стеатоз и фиброз печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):120–124. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.21.45.007>.

Поступила: 16.06.2025

Одобрена: 14.07.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. В последние годы проблемы избыточного веса и ожирения становятся все более актуальными, что приводит к необходимости разработки эффективных методов их решения. Неалкогольная жировая болезнь печени развивается на фоне метаболического синдрома, который характеризуется наличием ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и дислипидемии. Патологии, связанные с метаболическим синдромом, значительно ухудшают качество жизни и сокращают ее продолжительность, повышают смертность населения всего мира. Все это обеспечивает огромную социальную значимость и актуальность метаболического синдрома. Лечение неалкогольной жировой болезни печени ограничено и в основном связано с изменением уклада жизни. Решение данной задачи требует комплексного подхода, который включает мотивацию пациента вести здоровый образ жизни и выработку стойкой привязанности к персональным рекомендациям по питанию и физической активности. В статье представлены предварительные результаты клинического исследования, в котором участвовали три группы пациентов, применяющих различные подходы к снижению веса, с акцентом на эффективность комбинации низкокалорийной высокобелковой диеты, физической активности и интервального голодания. **Цель исследования** — обосновать применение и оценить эффективность различных персонализированных схем модификации образа жизни и снижения массы тела у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. **Материалы и методы.** Изучены данные 24 пациентов обоих полов с лишним весом, включенных в исследование до настоящего момента. Пациенты в возрасте от 27 до 69 лет (средний возраст $42,8 \pm 6,57$ года) распределены на три группы в зависимости от методов похудения. С целью снижения массы тела им был назначен индивидуальный низкокалорийный высокобелковый рацион с учетом базового уровня метаболизма, пола, возраста, образа жизни и физической активности. **Результаты.** 1-я группа: среднее снижение массы тела составило 2,3–3,7% исходной; 2-я группа: среднее снижение массы тела составило 4–5,2% исходной; 3-я группа: среднее снижение массы тела составило 5,5–6,8% исходной, что является наилучшим результатом среди всех групп. **Заключение.** Исследование показало, что комплексный подход, включающий диету, физическую активность и ин-

тервальное голодание, является наиболее эффективным для снижения веса и улучшения метаболических показателей. Важен комплексный и индивидуализированный подход к снижению веса, учитывающий метаболизм, пол, возраст, образ жизни и физическую активность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, метаболический синдром, коррекция веса, диета, калории, комбинированный подход

THE EFFECT OF LIFESTYLE MODIFICATION ON LIVER STEATOSIS AND FIBROSIS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Yaman Z. Wahidullah¹, Chavdar S. Pavlov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation

² Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 5, bld. 5 2nd Botkinsky dr., Moscow, 125284, Russian Federation

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

For citation: Wahidullah Ya.Z., Pavlov Ch.S. The effect of lifestyle modification on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):120–124. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.21.45.007>.

Received: 16.06.2025

Revised: 14.07.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Introduction. In recent years, the problems of overweight and obesity have become increasingly relevant, leading to the need to develop effective solutions. Nonalcoholic fatty liver disease develops against the background of metabolic syndrome, which is characterized by the presence of obesity, insulin resistance, arterial hypertension, and dyslipidemia. Pathologies associated with metabolic syndrome significantly impair the quality of life and shorten its duration, increasing the mortality rate of the world's population. All this ensures the enormous social significance and relevance of metabolic syndrome. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease is limited and mainly associated with lifestyle changes. Solving this problem requires a comprehensive approach that includes motivating the patient to lead a healthy lifestyle and developing a lasting commitment to personalized recommendations for nutrition and physical activity. This article presents preliminary results of a clinical study involving three groups of participants using different approaches to weight loss, with an emphasis on the effectiveness of a combination of low-calorie, high-protein diet, physical activity, and intermittent fasting. **The aim of the study** — to substantiate the use and evaluate the effectiveness of various personalized lifestyle modification and weight loss regimens in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** The data of 24 patients of both sexes with excess weight, included in the study to date, were studied. Patients aged 27 to 69 years (average age 42.8 ± 6.57 years) were divided into three groups depending on the methods of weight loss. To reduce body weight, they were prescribed an individual low-calorie, high-protein diet, taking into account the basic metabolic rate, gender, age, lifestyle, and physical activity. **Results.** Group 1: average weight loss was 2.3–3.7% from baseline; group 2: average weight loss was 4–5.2% from baseline; group 3: Average weight loss was 5.5–6.8% from baseline, which is the best result among all groups. **Conclusion.** The study showed that a comprehensive approach, including diet, physical activity, and intermittent fasting, is the most effective for weight loss and improving metabolic parameters. A comprehensive and individualized approach to weight loss is important, taking into account metabolism, gender, age, lifestyle, and physical activity.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, metabolic syndrome, weight correction, diet, calories, combined approach

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — мультисистемное заболевание, являющееся одной из наиболее важных причин хронических заболеваний печени во всем мире [1, 2]. НАЖБП развивается на фоне метаболического синдрома, который характеризуется наличием ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и дислипидемии [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), метаболическим синдромом страдает 20–40% населения мира, и с каждым годом эта тенденция еще больше приобретает пандемический характер. Патологии, связанные с метаболическим синдромом, значительно ухудшают качество жизни, сокращают ее продолжительность, повышают смертность населения всего мира. Все это обеспечивает огромную социальную значимость и актуальность этой патологии [4]. Параллельно с глобальным ростом распространенности метаболического синдрома, сахарного диабета и ожирения наблюдается резкий рост распространенности НАЖБП, которая обнаруживается с продолжающимся ростом у четверти мирового населения [5], а по более свежим данным, ее распространенность составляет 29,8% [6, 7]. В ряде случаев НАЖБП проходит стадии неалкогольного стеатогепатита с фиброзом и циррозом печени. Среди факторов прогрессирования поражения печени диетический режим и образ жизни играют ключевую роль. Варианты лечения НАЖБП ограничены и в основном связаны с изменением образа жизни — снижением массы тела с помощью диетической терапии и физических упражнений [8–11]. Снижение веса на 7–10% при НАЖБП улучшает тканевые изменения и показатели ферментов печени [12]. Во всех клинических рекомендациях раздел по лечению НАЖБП начинается с обсуждения модификации диеты и образа жизни. Решение данной задачи требует комплексного подхода, который включает мотивацию пациента вести здоровый образ жизни и выработку стойкой привязанности к персональным рекомендациям по питанию и физической активности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать применение и оценить эффективность различных персонализированных схем модификации образа жизни и снижения веса у пациентов с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании до настоящего момента приняли участие 24 пациента обоих полов с имеющимся лишним весом в возрасте от 27 до 69 лет (средний возраст $42,8 \pm 6,57$ года), которым с целью снижения веса был назначен индивидуальный низкокалорийный высокобелковый рацион с учетом базового уровня метаболизма, пола, возраста, образа жизни и физической активности. Пациенты случайным образом были разделены на три группы. В 1-й группе участники получали только индивидуальный низкокалорийный высокобелковый рацион, во 2-й группе — индивидуальный низкокалорийный высокобелковый рацион в сочетании с физическими упражнениями 6–7 раз в неделю, в 3-й группе пациенты получали индивидуальный низкокалорийный высокобелковый рацион, занимались физическими упражнениями 6–7 раз в неделю и голодали в течение 14 часов $\pm$ 30 минут. Во всех группах рацион характеризовался одинаковым соотношением белков, жиров и углеводов, однако различной калорийностью. Калорийность рациона участников рассчитывалась индивидуально с учетом базового уровня метаболизма, пола, возраста, образа жизни и физической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценивались через 1,5 месяца с момента начала трехмесячного наблюдения.

1. Снижение массы тела

- 1-я группа: среднее снижение массы тела составило 2,3–3,7% исходной.
- 2-я группа: среднее снижение массы тела составило 4–5,2% исходной, что выше, чем в 1-й группе.
- 3-я группа: среднее снижение массы тела составило 5,5–6,8% исходной, что является наилучшим результатом среди всех групп.

2. Уровень глюкозы в крови

- 1-я группа: уровень глюкозы оставался стабильным.
- 2-я группа: наблюдалось улучшение инсулинорезистентности, что подтверждается снижением уровня глюкозы в крови натощак.
- 3-я группа: значительное улучшение инсулинорезистентности с аналогичным снижением уровня глюкозы в крови натощак.

3. Общие симптомы и самочувствие

- 1-я группа: участники отметили общее улучшение самочувствия, но один из них

испытывал чувство голода и трудности с соблюдением диеты.

- 2-я группа: улучшение инсулинорезистентности, снижение симптомов одышки и общей слабости, повышение тонуса мышц и физической выносливости.
- 3-я группа: ощутимое снижение жировой массы, увеличение мышечной массы, значительное улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, снижение выраженности симптомов одышки и потливости.

4. Качество жизни

- 1-я группа: отмечено общее улучшение самочувствия.
- 2-я группа: улучшение качества жизни и физической выносливости.
- 3-я группа: заметное улучшение качества жизни, концентрации и решимости, снижение чувства голода и лучший контроль аппетита благодаря интервалам голодания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все три группы участников показали положительные изменения массы тела, однако наилучшие результаты продемонстрировала третья группа, использующая интервальное голодание. Это связано с тем, что комбинированный подход, включающий высокобелковую низкокалорийную диету, физическую активность и интервальное голодание, существенно усилил эффект программы.

Участники 3-й группы в среднем потеряли от 5,5 до 6,8% исходной массы тела, что является самым значительным достижением среди всех групп. Это снижение массы тела сопровождалось улучшением состава тела: заметно уменьшилась жировая масса и увеличилась мышечная. Уменьшение инсулинорезистентности, отраженное в снижении уровня глюкозы в крови натощак, также подтверждает положительные изменения в метаболизме.

Физические нагрузки в сочетании с интервальным голоданием не только способствовали снижению массы тела, но и улучшили физическую выносливость и общее самочувствие участников. Многие из них отметили повышение мышечного тонуса, что говорит о прогрессе в физической форме и здоровье.

Результаты исследования указывают на значимость комплексного подхода к снижению веса, который включает не только диету, но и физическую активность наряду с интервальным голоданием. Индивидуализированный подход, учитывающий начальный

уровень метаболизма, пол, возраст, образ жизни и уровень активности, также играет важную роль в достижении успешных результатов. Такой способ позволяет адаптировать программу к конкретным потребностям участников, что содействует более эффективному и долговременному снижению массы тела и улучшению общего состояния здоровья.

ВЫВОДЫ

Все три группы испытуемых продемонстрировали положительные изменения в массе тела и метаболических показателях, но 3-я группа с дополнительным голоданием показала наилучшие результаты благодаря комбинированному подходу. Физическая активность и интервальное голодание (пост) значительно усилили эффект высокобелковой низкокалорийной диеты, способствуя как снижению веса, так и улучшению состава тела. Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность комплексного и индивидуализированного подхода (с учетом базового уровня метаболизма, пола, возраста, образа жизни и физической активности) к снижению массы тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sheka A.C. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*. 2020;323(12):1175–1183.
2. Younossi Z.M. et al. The global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347.
3. Liang M. et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1523–1533.
4. Bogdanova O.G., Myl'nikova I.V. Metabolic syndrome: situation in the world, clinical-diagnostic criteria and risk factors (review of literature). *Gigiena i Sanitariya*. 2020;99(10):1165–1169.
5. Franco I. et al. Physical activity and low glycemic index Mediterranean diet: main and modification effects on NAFLD score. Results from a randomized clinical trial. *Nutrients*. 2020;13(1):1–24.
6. Le M.H. et al. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809–2817.e28.
7. Younossi Z. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.
8. Chalasani N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357.
9. Hannah W.N., Harrison S.A. Lifestyle and dietary interventions in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1365–1374.
10. Jennison E. et al. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019;95(1124):314–322.
11. Vos M.B. et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319–334.
12. Marchesini G. et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402.

УДК 579.61+616.314.17-008.1-089.23-022.7+616.316-008
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.24.51.008>

МИКРОБИОТА ПРИ СИНДРОМЕ «СУХОГО РТА» У ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

© Андрей Константинович Иорданишвили

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

Контактная информация: Андрей Константинович Иорданишвили — д.м.н., профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ВМедА. E-mail: professoraki@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0052-3277>; SPIN: 6752-6698

Для цитирования: Иорданишвили А.К. Микробиота при синдроме «сухого рта» у людей старших возрастных групп. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):125–129. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.24.51.008>.

Поступила: 20.06.2025

Одобрена: 20.07.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. У людей старших возрастных групп часто встречается гипосаливация, получившая в последнее время название синдрома «сухого рта». Проводимые таким пациентам лечебно-профилактические мероприятия в рамках стоматологической реабилитации на фоне гипосаливации могут быть неэффективными, что требует соответствующей подготовки пациентов. **Цель исследования** — изучить микробиоту среди пожилых и старых пациентов, страдающих синдромом «сухого рта». **Материалы и методы.** Проведено микробиологическое исследование с применением ПЦР-диагностики на пародонтопатогены (*Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*) у 33 пациентов пожилого и старческого возраста, которые страдали синдромом «сухого рта» и были разделены на 2 группы в зависимости от степени нарушения слюнообразования в сравнении с пациентами контрольной группы (15 человек). **Результаты.** Установлено, что у пациентов контрольной группы изучаемые пародонтопатогены встречались у 20,0–26,67% пациентов. При снижении выделяющейся нестимулированной слюны от 0,5 мл до 1,25 мл за 5 минут отмечено увеличение встречаемости изученных пародонтопатогенов на 40,0–53,33%, а при снижении образования нестимулированной слюны менее 0,5 мл за 5 мин изученные пародонтопатогены встречались на 64,62–80,0% чаще, чем в контрольной группе пациентов, несмотря на отсутствие в полости рта воспалительных процессов в тканях пародонта и слизистой оболочке рта. **Заключение.** У людей старших возрастных групп, страдающих в разной степени нарушениями функции слюнообразования при удовлетворительной гигиене полости рта и отсутствии воспалительных процессов в тканях пародонта и слизистой оболочки рта пародонтопатогены *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis* выявляются в 60–100% случаев, что необходимо учитывать при назначении таким пациентам рациональной терапии и выполнении стоматологической реабилитации с учетом изменений микробиоты рта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: люди старших возрастных групп, пародонт, частичная потеря зубов, слизистая оболочка рта, микробиота рта, пародонтопатогены, гипосаливация, ксеростомия, синдром «сухого рта», стоматологическая реабилитация

MICROBIOTA IN “DRY MOUTH” SYNDROME AMONG ELDERLY INDIVIDUALS

© Andrei K. Iordanishvili

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Contact information: Andrei K. Iordanishvili — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, MMedA. E-mail: professoraki@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0052-3277>; SPIN: 6752-6698

For citation: Iordanishvili A.K. Microbiota in “dry mouth” syndrome among elderly individuals. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):125–129. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.24.51.008>.

Received: 20.06.2025

Revised: 20.07.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Introduction. Hyposalivation, recently referred to as “dry mouth” syndrome, is common among elderly individuals. Therapeutic and preventive measures for dental rehabilitation in patients with hyposalivation may be ineffective, requiring appropriate patient preparation. **The aim of the study** is to investigate the microbiota among elderly patients suffering from “dry mouth” syndrome. **Materials and methods.** A microbiological study using PCR diagnostics for periodontopathogens (*Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Porphyromonas gingivalis*) was conducted on 33 elderly patients with «dry mouth» syndrome, divided into 2 groups based on the degree of salivary dysfunction, in comparison with a control group (15 individuals). **Results.** It was found that in the control group, the studied periodontopathogens were detected in 20.0–26.67% of patients. With a decrease in unstimulated saliva output from 0.5 ml to 1.25 ml in 5 minutes, an increase in the occurrence of the studied periodontopathogens by 40.0–53.33% was noted. When the unstimulated saliva production was less than 0.5 ml in 5 minutes, the studied periodontopathogens were found to be 64.62–80.0% more frequent than in the control group of patients, despite the absence of inflammatory processes in the periodontal tissues and oral mucosa. **Conclusion.** In elderly individuals with varying degrees of salivary dysfunction, periodontopathogens such as *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, and *Porphyromonas gingivalis* are detected in 60–100% of cases, which must be considered when prescribing rational therapy and performing dental rehabilitation, taking into account the existing changes in oral microbiota.

KEYWORDS: elderly individuals, periodontium, partial tooth loss, oral mucosa, oral microbiota, periodontopathogens, hyposalivation, xerostomia, «dry mouth» syndrome, dental rehabilitation

ВВЕДЕНИЕ

Большое внимание при характеристике стоматологического здоровья у людей старших возрастных групп уделяется санации полости рта, уровню оказания стоматологической помощи, нуждаемости в зубных протезах и их качеству [1, 2]. В то же время практически не освещен аспект, связанный с развитием гипосаливии у людей старших возрастных групп, причинами которой может быть не только сахарный диабет, патология щитовидной железы, прием лекарственных препаратов в связи с коморбидной патологией [3, 4], но и реактивно-дистрофические заболевания слюнных желез (больших и малых), обусловленные возрастными особенностями, а также воздействием неблагоприятных внешних факторов: химиотерапией, лучевой терапией и др. [5, 6]. Неслучайно в 2017 г. был выделен синдром «сухого рта» как обобщающее понятие для людей, страдающих гипосаливией [7]. Проводимые таким пациентам лечебно-профилактические мероприятия в рамках стоматологической реабилитации на фоне гипосаливии могут быть неэффективными, что требует соответствующей подготовки пациентов. Отметим, что наличие у пациента синдрома «сухого рта» недооценивается в настоящее время врачами различного профиля, в том числе

гериатрами и стоматологами. В то же время статус этого синдрома превосходит по своей значимости для пациента многую другую психосоматическую патологию из-за резкого снижения качества жизни [8, 9]. До сих пор не исследована динамика микробиоты полости рта у людей старших возрастных групп, страдающих синдромом «сухого рта», с учетом нарушения функции слюнообразования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить микробиоту среди пожилых и старых пациентов, страдающих синдромом «сухого рта».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено микробиологическое исследование на пародонтопатогены (*Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Porphyromonas gingivalis*) у 33 (8 мужчин и 25 женщин) человек в возрасте от 62 до 76 лет, которые страдали синдромом «сухого рта». Выбор изучения встречаемости пародонтопатогенов был обусловлен их ведущей ролью в этиологии и патогенезе воспалительной патологии пародонта, которая для людей старших возрастных групп является основ-

ной причиной потери естественных зубов (вторичной адентии). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени нарушения слюнообразования. В 1-ю группу вошли 20 (5 мужчин и 15 женщин) человек, которые при углубленном опросе указали на сухость в полости рта, а количество выделяющейся нестимулированной слюны колебалось от 0,5 до 1,25 мл за 5 минут. Во 2-ю группу вошли 13 (3 мужчины и 10 женщин) человек, у которых образование нестимулированной слюны за 5 минут было менее 0,5 мл, что можно было отнести к ксеростомии. У пациентов, страдающих синдромом «сухого рта», были исключены эндокринные заболевания, которые бы могли сопровождаться нарушениями саливации. Также у пациентов обеих групп отсутствовала воспалительная патология органов и тканей рта.

В контрольную группу вошли 15 (4 мужчины и 11 женщин) человек в возрасте от 61 до 77 лет, которые не имели какой-либо психосоматической и воспалительной стоматологической патологии.

Все пациенты основных и контрольной группы страдали частичной потерей зубов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10, — K08.1). Критерием исключения пациентов из всех групп исследования являлась неудовлетворительная индивидуальная гигиена полости рта, которую определяли с использованием упрощенного индекса Грина–Вермиллиона (ОHI-S) [10], и полная потеря зубов.

Микробиологическое исследование на пародонтопатогены (*Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porhyromonas gingivalis*) у пациентов всех групп

исследования проводили в материале, полученном при мазке из придесневой области одного из моляров или премоляров нижней челюсти, методом ПЦР-диагностики (ПЦР — полимеразная цепная реакция) с использованием наборов фирмы «Генлаб» (Россия).

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 равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов старших возрастных групп, которые были включены в исследование, была отмечена хорошая или удовлетворительная гигиена полости рта, так как упрощенный индекса Грина–Вермиллиона (ОHI-S) у них не превышал 1,60 усл. ед.

В ходе проведенного микробиологического исследования установили, что у пациентов контрольной группы частота встречаемости изученных пародонтопатогенов (*Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porhyromonas gingivalis*) колебалась от 20,0 до 26,67% (табл. 1), что соответствует сведениям о встречаемости пародонтопатогенов у взрослых людей как среднего возраста, так и старших возрастных групп [11].

У людей 1-й группы, страдающих синдромом «сухого рта» и у которых отмечалась незначительная гипосаливация, в сравнении с пациентами контрольной группы наблюдалось достоверное увеличение встречаемости

Таблица 1

Выявляемость пародонтопатогенов у пациентов обследованных групп, n (%)

Table 1

Detection of periodontopathogens in patients of the examined groups, n (%)

Группы пациентов и их количество в группе / Patient groups and their size	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Bacteroides forsythus</i>	<i>Treponema denticola</i>	<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	<i>Porhyromonas gingivalis</i>
1-я группа / 1st group, n=20	16 (80,0%)	12 (60,0%)	15 (75,0%)	14 (70,0%)	15 (75,0%)
2-я группа / 2nd group, n=13	13 (100,0%)	11 (84,62%)	13 (100,0%)	12 (92,31%)	13 (100,0%)
Контрольная группа / Control group, n=15	4 (26,67%)	3 (20,0%)	3 (20,0%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)

в материале из зубного налета изученных пародонтопатогенов (*Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*) на 40,0–53,33% ($p < 0,05$). У людей 2-й группы, страдающих синдромом «сухого рта» и у которых на основании изучения количества нестимулированной слюны была выявлена ксеростомия, в сравнении с пациентами контрольной группы и 1-й группы исследования отмечалось достоверное увеличение встречаемости в полости рта изученных пародонтопатогенов на 64,62–80,0% ($p < 0,01$) и на 14,62–25,0% ($p < 0,05$) соответственно. То есть отмечена обратная корреляционная связь между выраженностью нарушений слюнообразования и встречаемостью изученных пародонтопатогенов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что, несмотря на отсутствие в полости рта воспалительных процессов со стороны тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, а также удовлетворительную индивидуальную гигиену полости рта, у людей старших возрастных групп, страдающих синдромом «сухого рта», отмечается повышенная встречаемость пародонтопатогенов *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis* более чем на 40,0% в сравнении с пациентами той же возрастной категории, но не имеющими нарушений слюнообразования. Учитывая, что изученные пародонтопатогены являются важным этиологическим фактором возникновения не только воспалительных заболеваний тканей пародонта, но и тканей, окружающих скуловые и/или дентальные имплантаты, врачам-стоматологам необходимо учитывать такое нежелательное изменение микробиоты у людей, страдающих синдромом «сухого рта», и проводить соответствующую противомикробную терапию, а также рекомендовать пациентам средства для ухода за зубами и полостью рта, которые оказывают противомикробное и противовоспалительное действие, а также способствуют решению проблемы сухости в полости рта (при ксеростомии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клинико-микробиологическое исследование показало, что у людей старших

возрастных групп, страдающих в разной степени нарушениями функции слюнообразования (синдром «сухого рта») при удовлетворительной гигиене полости рта и отсутствии воспалительных процессов в тканях пародонта и слизистой оболочки рта, отмечается повышенная встречаемость пародонтопатогенов *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis* на 40,0–53,33% в сравнении с лицами аналогичной возрастной категории, но не страдающими гипосаливацией. Полученные сведения важны в прикладном аспекте для врачей — гериатров и стоматологов, в целях назначения рациональной терапии и выполнения стоматологической реабилитации с учетом изменений микробиоты полости рта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Амро А., Тытук С.Ю., Иорданишвили А.К. Дентальная имплантология и гериатрия: состояние вопроса. Российский вестник дентальной имплантации. 2023;4(62):69–75.
2. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии

- зубов и пародонта. Пародонтология. 2017;1(82):13–15.
3. Гериатрия. Л.П. Хорошинина, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
 4. Гериатрическая гастроэнтерология. Л.П. Хорошинина, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
 5. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В. Заболевания слюнных желез в различном возрасте и их особенности. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014;3(45):85–89.
 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.
 7. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В. Синдром «сухого рта»: медицинские и социальные аспекты проблемы. Экология и развитие общества. 2017;3(22):27–31.
 8. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Поленс А.А., Жмудь М.В. Некоторые методические аспекты диагностики заболеваний слюнных желез. Пародонтология. 2012;2(63):71–75.
 9. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. Bulletin of the World Health Organization. 2005;83(9):644.
 10. Иорданишвили А.К. Заболевания пародонта. СПб.: Человек; 228.
 11. Жданов К.В. Инфекционные поражения челюстно-лицевой области. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области. А.К. Иорданишвили, ред. СПб.: СпецЛит; 2007:332–346.
 - vestnik dental'noy implantatsii. 2023;4(62):69–75. (In Russian).
 2. 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 Russian).
 3. Geriatrics. L.P. Khoroshinina, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russian).
 4. Geriatric gastroenterology. L.P. Khoroshinina, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russian).
 5. Iordanishvili A.K., Lobeiko V.V. Diseases of the salivary glands at different ages and their features. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2014;3(45):85–89. (In Russian).
 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.
 7. Iordanishvili A.K., Lobeiko V.V. “Dry mouth” syndrome: medical and social aspects of the problem. Ekologiya i razvitie obshchestva. 2017;3(22):27–31. (In Russian).
 8. Iordanishvili A.K., Lobeiko V.V., Polens A.A., Zhmud' M.V. Some methodological aspects of diagnosing diseases of the salivary glands. Parodontologiya. 2012;2(63):71–75. (In Russian).
 9. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. Bulletin of the World Health Organization. 2005;83(9):644.
 10. Iordanishvili A.K. Periodontal diseases. Saint Petersburg: Chelovek; 228. (In Russian).
 11. Zhdanov K.V. Infectious lesions of the maxillofacial region. Diseases, injuries and tumors of the maxillofacial region. A.K. Iordanishvili, ed. Saint Petersburg: SpetsLit; 2007:332–346. (In Russian).
-
- ## REFERENCES
-
1. Amro A., Tytjuk S.Yu., Iordanishvili A.K. Dental implantology and geriatrics: state of the issue. Rossiyskiy

УДК 616.248-08+612.87+616.24-008.811.6-092
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.19.009>

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА TAS2R1 И ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© Михаил Александрович Нёма, Рахиль Геннадьевна Муркина,
Лада Николаевна Сорокина, Валерий Николаевич Минеев

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

Контактная информация: Валерий Николаевич Минеев — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. E-mail: vnmineev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>; SPIN: 2795-3692

Для цитирования: Нёма М.А., Муркина Р.Г., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. Анализ механизмов взаимодействия растворимого рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов лимфоцитов при различных вариантах бронхиальной астмы. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):130–137. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.19.009>.

Поступила: 30.06.2025

Одобрена: 26.07.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Нами продолжают исследования роли эктопических вкусовых рецепторов в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Ранее был проведен анализ ассоциации плазменных уровней одного из 25 известных субтипов этих рецепторов Tas2R1 с клинико-функциональными характеристиками различных вариантов БА. **Целью** данной статьи является дополнительный анализ возможных механизмов взаимодействия при БА транскрипционных факторов и негативных регуляторов транскрипции генов: STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3. **Материалы и методы.** Обследовано 10 практически здоровых лиц, 36 больных аллергической бронхиальной астмой (АБА) и 20 — неаллергической бронхиальной астмой (НАБА). Содержание Tas2R1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Для исследования использовали лимфоциты из периферической крови здоровых лиц и больных БА, выделенные на градиенте плотности. Методики определения транскрипционных факторов включали иммуноблоттинг, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (RT-PCR). **Результаты.** Выявлена прямая связь между экспрессией сывороточного Tas2R1 и нарастанием экспрессии транскрипционного фактора STAT6, а также его активной формой pSTAT6 в условиях действия интерлейкина-4. Кроме этого, выявлена прямая связь сывороточного Tas2R1 с факторами STAT4 и T-bet. Положительная связь определяемого в сыворотке рецептора Tas2R1 с экспрессией молекул SOCS1 и SOCS3 может быть обусловлена влиянием как STAT6, так и STAT4. Отрицательная связь выявлена между экспрессией сывороточного Tas2R1 и экспрессией мРНК транскрипционного фактора PAX-5 при АБА. Обсуждается роль единственного специфического транскрипционного фактора для рецепторов Tas2R — SREBP-2, обнаруженного в энтероэндокринных клетках линии STC-1 желудочно-кишечного тракта мышей. **Заключение.** Дальнейшее изучение предполагаемых взаимодействий рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов лимфоцитов позволят детальнее определить вклад эктопических рецепторов к горькому вкусу в патогенез БА на уровне микросети транскрипционных факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, рецептор Tas2R1, транскрипционные факторы, STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3

ANALYSIS OF THE MECHANISMS OF INTERACTION BETWEEN THE SOLUBLE RECEPTOR TAS2R1 AND LYMPHOCYTE TRANSCRIPTION FACTORS IN VARIOUS TYPES OF BRONCHIAL ASTHMA

© Mikhail A. Nyoma, Rakhil G. Murkina, Lada N. Sorokina, Valery N. Mineev

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

Contact information: Valery N. Mineev — Doctor of Medical Sciences, Department of Hospital Therapy named after academician M.V. Chernorutsky. E-mail: vnmineev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>; SPIN: 2795-3692

For citation: Nyoma MA, Murkina RG, Sorokina LN, Mineev VN. Analysis of the mechanisms of interaction between the soluble receptor Tas2r1 and lymphocyte transcription factors in various types of bronchial asthma. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):130–137. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.19.009>.

Received: 30.06.2025

Revised: 26.07.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Introduction. We continue to study the role of ectopic taste receptors in the pathogenesis of bronchial asthma (BA). Previously, an analysis of the association of plasma levels of one of the 25 known subtypes of these receptors Tas2R1 with clinical and functional characteristics of different variants of BA was conducted. The **purpose** of this article is an additional analysis of possible mechanisms of interaction in BA transcription factors and negative regulators of gene transcription: STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3. **Materials and methods.** The study included 10 practically healthy individuals, 36 patients with allergic bronchial asthma (ABA) and 20 with non-allergic bronchial asthma (NABA). The level of Tas2R1 in the blood serum was determined by the enzyme immunoassay. For the study, lymphocytes from the peripheral blood of healthy individuals and patients with BA, isolated on a density gradient, were used. The methods for determining transcription factors included immunoblotting and RT-PCR. **Results.** A direct relationship was found between the expression of serum Tas2R1 and an increase in the expression of the transcription factor STAT6, as well as its active form pSTAT6 under the action of interleukin 4. In addition, a direct relationship was found between serum Tas2R1 and the factors STAT4 and T-bet. A positive relationship between the Tas2R1 receptor determined in serum and the expression of SOCS1 and SOCS3 molecules can be due to the influence of both STAT6 and STAT4. A negative relationship was found between the expression of serum Tas2R1 and the expression of mRNA of the transcription factor PAX-5 in ABA. The role of the only specific transcription factor for Tas2R receptors — SREBP-2, found in enteroendocrine cells of the STC-1 line of the gastrointestinal tract of mice is discussed. **Conclusion.** Further study of the putative interactions of the Tas2R1 receptor and lymphocyte transcription factors will allow us to determine in more detail the contribution of ectopic bitter taste receptors to the pathogenesis of BA at the level of the micronetwork of transcription factors.

KEYWORDS: bronchial asthma, Tas2R1 receptor, transcription factors, STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3

ВВЕДЕНИЕ

Нами продолжают исследования роли эктопических вкусовых рецепторов в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Интерес к эктопическим вкусовым рецепторам к горькому вкусу (Tas2R) связан прежде всего с тем, что эти рецепторы экспрессированы в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека, клетках воспаления), сопряжены с G-белками и опосредуют бронходилатацию.

Тем не менее во многом функция рецепторов Tas2R пока остается неясной.

Ранее нами проведен анализ ассоциации плазменных уровней одного из 25 известных субтипов этих рецепторов Tas2R1 с клинико-функциональными характеристиками различных вариантов БА.

Было выявлено, что экспрессия рецепторов Tas2R1 в плазме крови при различных вари-

антах БА существенно различается. Так, при неаллергической бронхиальной астме (НАБА) экспрессия Tas2R1 достоверно выше, чем при аллергической бронхиальной астме (АБА).

Кроме этого, при корреляционном анализе при АБА была обнаружена прямая связь Tas2R1 с содержанием нейтрофилов и обратная при НАБА — с количеством моноцитов в периферической крови.

При анализе корреляционных связей отмечена связь рецептора Tas2R1 с целым рядом транскрипционных факторов и негативных регуляторов транскрипции генов, регулирующих аллергическое воспаление: STAT6, STAT4, SOCS1, SOCS3.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной статьи является дополнительный анализ возможных механизмов взаимодействия при БА транскрипционных

факторов и негативных регуляторов транскрипции генов: STAT6, STAT4, T-bet, SOCS1, SOCS3.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 10 практически здоровых лиц, 36 больных АБА и 20 — НАБА. Все обследованные больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative for Asthma, GINA, 2024).

Для исследования использовали лимфоциты из периферической крови здоровых лиц и больных БА, выделенные на градиенте плотности Lymphoseparation Medium (ICN) с использованием стандартной методики выделения мононуклеаров с последующим удалением моноцитов с осаждением на пластике в условиях инкубации в среде IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Medium) при 37 °C в течение 40 мин, 24-часовую инкубацию лимфоцитов проводили при 37 °C также в среде IMDM в присутствии интерлейкинов-4 (IL-4) в концентрации 10 нг/мл; в пробы, инкубированные без IL-4, добавляли IMDM.

Содержание Tas2R1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом согласно инструкции к тест-системе фирмы Cloud-Clone Corp. (США) в парных образцах при спектрофотометрии на инфракрасном анализаторе StatFax 303+ (Awareness Technology Inc., США) с длиной волны 450 нм путем построения калибровочной кривой «от точки к точке».

Методики определения транскрипционных факторов (иммуноблоттинг, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, RT-PCR) подробно приведены в работах В.Н. Минеева, Л.Н. Сорокиной, М.А. Нёмы, А.В. Еремеевой, В.В. Лим, В.И. Трофимова [1, 2].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программы SPSS 13.0 с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения возможного взаимодействия и его характера транскрипционных факторов STAT6 и рецептора Tas2R1 при обоих вариантах заболевания представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что связь между экспрессией сывороточного Tas2R1 и нарастанием экспрессии транскрипционного фактора STAT6 (а также его активной формой pSTAT6) в условиях действия IL-4 носит прямой характер. Как это согласуется с предполагаемой ролью Tas2R1-рецепторов при БА?

Известно, что транскрипционный фактор STAT6 обеспечивает дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы 2-го типа, способствуя развитию БА через последующие продукцию IL-5, активирующего эозинофилы, и стимуляцию В-лимфоцитов, переключающихся на синтез иммуноглобулина Е.

По нашему предположению, увеличение сывороточной концентрации Tas2R1 ведет к связыванию лигандов в кровотоке, что в итоге уменьшает количество агонистов, способных связаться с мембранной формой рецептора и реализовать их эффект.

Вместе с тем в гене *Tas2R1* есть несколько канонических участков связывания STAT6 5'-TTC(N)₃₋₄GAA-3', где (N)₃₋₄ — это 3 или 4 любых нуклеотида. Эти участки находятся в том числе в транслируемой области, так что предполагаемое связывание с ними активных форм STAT6, вероятно, может препятствовать синтезу матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) Tas2R1 и соответствующему снижению продукции самого рецепторного белка в ходе трансляции.

Таким образом, вероятно, существует механизм, при котором уменьшение синтеза Tas2R1 ведет к повышенному его шеддингу с мембраны, в результате этого часть агонистов связывается в кровотоке и не оказывает избыточного действия на мембранные рецепторы.

Возможно, растворимые рецепторы Tas2R1 могут связать больше лиганда, чем мембранные формы, и тогда STAT6, таким образом, подавляет сигнализацию через Tas2R1.

Обращает на себя внимание также и положительная связь сывороточного Tas2R1 с факторами STAT4 и T-bet, которые обеспечивают дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа и продукцию интерферона гамма (IFN-γ), опосредуя клеточный иммунный ответ (табл. 2).

Отметим, что корреляция уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и транскрипционных факторов STAT4, T-bet наблюдалась только при АБА, в отличие от ситуации со STAT6. Сайты связывания для STAT4 и T-bet в известной последовательности гена *Tas2R1* не обнаружены.

Таблица 1

Корреляционные связи уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и транскрипционного фактора STAT6 при аллергической и неаллергической бронхиальной астме (коэффициент корреляции Пирсона r)

Table 1

Correlations between serum Tas2R1 expression and STAT6 transcription factor in allergic and non-allergic bronchial asthma (Pearson correlation coefficient r)

Показатель / Indication	Аллергическая бронхиальная астма / Allergic bronchial asthma	Неаллергическая бронхиальная астма / Non-allergic bronchial asthma
Уровень STAT6 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / STAT6 level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	—	r=0,517* p=0,033 n=17
Динамика уровня STAT6 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the STAT6 level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,726* p=0,027 n=9	—
Динамика уровня pSTAT6 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the pSTAT6 level (Western blot, integrated density relative to β-actin) under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,712* p=0,032 n=9	—
Исходная экспрессия мРНК STAT6 по отношению к мРНК актина / Baseline STAT6 mRNA expression relative to actin mRNA	—	r=0,574* p=0,010 n=19
Экспрессия мРНК STAT6 по отношению к мРНК актина после инкубации с IL-4 / Expression of STAT6 mRNA relative to actin mRNA after incubation with IL-4	—	r=0,939** p=0,002 n=7

Примечание: приведены только показатели, имеющие значимые значения коэффициента корреляции: *— p <0,05, ** — p <0,01 (здесь и в табл. 2, 3).

Note: shows only indicators with significant values of the correlation coefficient: *— p <0,05, ** — p<0,01 (here and in tables 2, 3).

Возможно, подобная ассоциация отражает формирование компенсаторного механизма: сдвиг равновесия в сторону Т-хелперов 1-го типа, опосредуемый STAT4 и T-bet, ведет к уменьшению предполагаемого ингибирующего влияния STAT6 на продукцию мРНК Tas2R1, а рост ее синтеза увеличивает экспрессию и мембранной, и растворимой форм, так как при увеличении количества мембранной формы, видимо, нарастает и шеддинг рецепторов в кровотоке.

Перейдем теперь к рассмотрению системы супрессоров цитокиновой сигнализации — SOCS1 и SOCS3 (табл. 3).

Считается, что SOCS1 может ингибировать сигнализацию IL-4 при активации пути IFN-γ, что препятствует активности таких альтернативно функционирующих цитокиновых систем, как IFN-γ и IL-4.

Ключевые для БА цитокины IL-4 и IL-13, индуцируя экспрессию белка STAT6, приводят к активации SOCS1 и SOCS3, вызывая угнетение сигнального пути IFN-γ.

При этом SOCS3 может являться основным регулятором нескольких цитокинов, в частности IL-6 и IL-10. Этот регулятор транскрипции SOCS3 в основном представлен в лимфоцитах Th2 и ингибирует дифференциацию клеток Th1.

Положительная связь определяемого в сыворотке рецептора Tas2R1 с экспрессией молекул SOCS1 и SOCS3 может быть обусловлена влиянием как STAT6, так и STAT4, активация которых в соответствии с принципом отрицательной обратной связи ведет к росту продукции этих супрессоров цитокиновой сигнализации.

Интерес представляет также отрицательная связь экспрессии сывороточного Tas2R1 с экспрессией мРНК транскрипционного фактора PAX-5 при АБА (r=−0,946, p=0,015, n=5).

Транскрипционный фактор PAX-5 удерживает В-лимфоциты от дифференцировки в плазматические клетки и препятствует их апоптозу.

Таблица 2

Корреляционные связи уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и транскрипционных факторов STAT4, T-bet при аллергической бронхиальной астме (коэффициент корреляции Пирсона r)

Table 2

Показатель / Indication	Аллергическая бронхиальная астма / Allergic bronchial asthma
Исходный уровень STAT4 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) / Baseline STAT4 level (Western blot, integrated density relative to β-actin)	τ=0,312* p=0,037 n=23
Динамика уровня STAT4 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the STAT4 level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,737* p=0,023 n=9
Уровень T-bet (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / T-bet level (Western blot, integrated density relative to β-actin under the action of IL-4 (10 ng/ml)	ρ=0,487** p=0,009 n=28

Таблица 3

Корреляционные связи уровней экспрессии сывороточного Tas2R1 и супрессоров цитокиновой сигнализации SOCS1, SOCS3 при аллергической бронхиальной астме (коэффициент корреляции Пирсона r)

Table 3

Correlations between serum Tas2R1 expression and suppressors of cytokine signaling SOCS1, SOCS3 in allergic bronchial asthma (Pearson correlation coefficient r)

Показатель / Indication	Аллергическая бронхиальная астма / Allergic bronchial asthma
Исходный уровень SOCS1 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) / Baseline STAT4 level (Western blot, integrated density relative to β-actin)	r=0,790* p=0,011 n=9
Динамика уровня SOCS1 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the SOCS1 level (Western blot, integrated density relative to β-actin) under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,808** p=0,008 n=9
Исходный уровень SOCS3 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) / Baseline SOCS3 level (Western blot, integrated density relative to β-actin)	r=0,754* p=0,019 n=9
Динамика уровня SOCS3 (иммуноблоттинг, интегрированная плотность по отношению к β-актину) в условиях действия IL-4 (10 нг/мл) / Dynamics of the SOCS3 level (Western blot, integrated density relative to β-actin) under the action of IL-4 (10 ng/ml)	r=0,864** p=0,003 n=9

Ранее нами исследована экспрессия PAX-5 при БА и его взаимодействие с факторами NF-κB и STAT6 в патогенезе этого заболевания. Было сделано предположение, что STAT6 опосредованно угнетает синтез PAX-5 [3].
С одной стороны, транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chainenhancer of activated B cells, ядерный фактор «каппа-би»), связываясь непосредственно со STAT6, усиливает его родство к ДНК [4], с другой — пред-

полагается, что STAT6 может перекрывать сайты связывания NF-κB с ДНК и таким образом подавлять активность многих NF-κB-зависимых генов [5], в том числе ингибировать экспрессию субъединиц самого транскрипционного фактора NF-κB [6].
Поскольку в гене *Tas2R1* нет известных последовательностей для связывания PAX-5, можно предположить, что отрицательная корреляция обусловлена угнетающим влиянием STAT6 на PAX-5.

Исследования ксантогумола — известного агониста Tas2R1-рецепторов, содержащегося в хмеле, показали в ряде работ его противоопухолевую активность, опосредованную в том числе ингибированием транскрипционного фактора NF-κB [7, 8].

По-видимому, ключевую роль в этом случае играет мембранная форма рецептора Tas2R1, исследование экспрессии которой могло бы дать больше информации для понимания как роли этой молекулы, так и взаимодействий Tas2R1 и транскрипционных факторов.

Учитывая корреляционную связь рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов, участвующих в регуляции аллергического воспаления, и, отвечая на вопрос, имеется ли какая-либо функциональная связь этих белков при БА, можно предположить, что, возможно, есть общие сигнальные пути, ведущие к одинаковому регуляторному ответу.

Так, в частности, известно, что существует связь в сигнальных путях, опосредующих влияние через G-белок. Было показано, что STAT6 взаимодействует с транскрипционным фактором CREB-связывающим белком (cyclic AMP response element binding protein), который у человека задействован в сигнальных путях G-белков. Как известно, вкусовые рецепторы к горькому Tas2R сопряжены с G-белком (гаструцином) [9]. Таким образом, G-белок может быть связующим звеном между STAT6 и Tas2R.

Вполне можно допустить, что существуют механизмы cross-talk (перекрестного взаимодействия) между сигнальными путями рецепторов Tas2R и транскрипционных факторов [10], что, в свою очередь, может обеспечить тонкую настройку этих сигнальных путей, связанных с G-белком [11].

Следует отметить, что к настоящему времени известен пока единственный специфичный транскрипционный фактор для рецепторов Tas2R — SREBP-2 (sterol regulatory element-binding protein 2), обнаруженный в энтероэндокринных клетках линии STC-1 (secretin tumor cell 1) желудочно-кишечного тракта мышей [12].

При этом предполагается существование генного кластера для рецепторов Tas2R и их пока не идентифицированных транскрипционных факторов в различных тканях, в том числе в кардиальной [13].

Транскрипционный фактор SREBP-2 обнаружен также в макрофагах [14], эндотелиальных клетках [15], гладкой мускулатуре бронхов [16].

Некоторые возможные аспекты участия рецепторов Tas2R и транскрипционного фак-

тора SREBP-2 в патогенезе респираторных заболеваний были обсуждены нами в одной из предыдущих работ [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе была сделана попытка анализа возможного взаимодействия рецептора Tas2R1 и транскрипционных факторов, регулирующих аллергическое воспаление.

Дальнейшее изучение и проверка этих предполагаемых взаимодействий позволят детальнее определить вклад эктопических рецепторов к горькому вкусу в патогенез БА на уровне микросети транскрипционных факторов. Анализ этого вклада поможет лучше понять роль Tas2R-рецепторов во внутриклеточной сигнализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой. Медицинская иммунология. 2009;11(2-3):177–184. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184>.

2. Еремеева А.В., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Лим В.В., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия фактора транскрипции FoxP3 при бронхиальной астме. Медицинская иммунология. 2016;18(4):373–378. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-373-378>.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Еремеева А.В. Взаимодействие транскрипционных факторов PAX-5 и STAT6 в патогенезе аллергической бронхиальной астмы. Медицинская иммунология. 2014;16(1):35–42. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-1-35-42>.
4. Shen C.H., Stavnezer J. Interaction of STAT6 and NF-kappaB: direct association and synergistic activation of interleukin-4-induced transcription. *Mol Cell Biol.* 1998;18:3395–3404. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.6.3395>.
5. Wei S., Wang M.W., Teitelbaum S.L., Ross F.P. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem.* 2002;277(8):6622–6630. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104957200>.
6. Abu-Amer Y. IL-4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF-kappaB. *Clin. Invest.* 2001;107(11):1375–1385. <https://doi.org/10.1172/JCI10530>.
7. Wei S., Sun T., Du J., Zhang B., Xiang D., Li W. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from Hops, exerts anticancer effects against gastric cancer in vitro. *Oncol Rep.* 2018;40(6):3213–3222. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6723>.
8. Kunnimalaiyaan S., Trevino J., Tsai S., Gamblin T.C., Kunnimalaiyaan M. Xanthohumol-Mediated Suppression of Notch1 Signaling Is Associated with Antitumor Activity in Human Pancreatic Cancer Cells. *Mol. Cancer Ther.* 2015;14(6):1395–1403. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0915>.
9. Ahmad R., Dalziel J.E. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Front Pharmacol.* 2020;11:587664. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587664>.
10. Werry T.D., Wilkinson G.F., Willars G.B. Mechanisms of cross-talk between G-protein-coupled receptors resulting in enhanced release of intracellular Ca²⁺. *Biochem J.* 2003;374(Pt 2):281–296. <https://doi.org/10.1042/BJ20030312>.
11. Selbie L.A., Hill S.J. G protein-coupled-receptor cross-talk: the fine-tuning of multiple receptor-signaling pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19(3):87–93. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)01166-8](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)01166-8).
12. Jeon T.I., Zhu B., Larson J.L., Osborne T.F. SREBP-2 regulates gut peptide secretion through intestinal bitter taste receptor signaling in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3693–3700. <https://doi.org/10.1172/JCI36461>.
13. Foster S.R., Porrello E.R., Stefani M., Smith N.J., Molenaar P., dos Remedios C.G., Thomas W.G., Ramalison M. Cardiac gene expression data and in silico analysis provide novel insights into human and mouse taste receptor gene regulation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2015;388(10):1009–1027. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1118-1>.
14. Castoreno A.B., Wang Y., Stockinger W., Jarzylo L.A., Du H., Pagnon J.C., Shieh E.C., Nohturfft A. Transcriptional regulation of phagocytosis-induced membrane biogenesis by sterol regulatory element binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(37):13129–13134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506716102>.
15. Fowler J.W.M., Boutagy N.E., Zhang R., Horikami D., Whalen M.B., Romanoski C.E., Sessa W.C. SREBP2 regulates the endothelial response to cytokines via direct transcriptional activation of KLF6. *J Lipid Res.* 2023;64(8):100411. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100411>.
16. Wang Y., Yang H., Su X., Cao A., Chen F., Chen P., Yan F., Hu H. SREBP2 promotes the viability, proliferation, and migration and inhibits apoptosis in TGF-β1-induced airway smooth muscle cells by regulating TLR2/NF-κB/NFATc1/ABCA1 regulatory network. *Bioengineered.* 2022;13(2):3137–3147. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2026550>.
17. Нёма М.А., Муркина Р.Г., Садовая В.В., Минеев В.Н. Роль рецепторов Tas2R и транскрипционного фактора SREBP-2 в патогенезе респираторных заболеваний. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2024;103(4):26–30. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-4-26-30>.

REFERENCES

1. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A. Effects of IL-4 upon the activity of STAT6 transcription factor in peripheral blood lymphocytes in bronchial asthma. *Medical Immunology (Russia).* 2009;11(2-3):177–184. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184>.
2. Eremeeva A.V., Sorokina L.N., Mineev V.N., Lim V.V., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Expression of FoxP3 transcription factor in bronchial asthma. *Medical Immunology.* 2016;18(4):373–378. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-373-378>.
3. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Eremeeva A.V. Interaction of transcription factors PAX-5 and STAT6 in pathogenesis of allergic bronchial asthma. *Medical Immunology.* 2014;16(1):35–42. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-1-35-42>.
4. Shen C.H., Stavnezer J. Interaction of STAT6 and NF-kappaB: direct association and synergistic activation of interleukin-4-induced transcription. *Mol Cell Biol.* 1998;18:3395–3404. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.6.3395>.
5. Wei S., Wang M.W., Teitelbaum S.L., Ross F.P. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via

- inhibition of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem*. 2002;277(8):6622–6630. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104957200>.
6. Abu-Amer Y. IL-4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF-kappaB. *Clin Invest*. 2001;107(11):1375–1385. <https://doi.org/10.1172/JCI10530>.
 7. Wei S., Sun T., Du J., Zhang B., Xiang D., Li W. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from Hops, exerts anticancer effects against gastric cancer in vitro. *Oncol Rep*. 2018;40(6):3213–3222. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6723>.
 8. Kunnimalaiyaan S., Trevino J., Tsai S., Gamblin T.C., Kunnimalaiyaan M. Xanthohumol-Mediated Suppression of Notch1 Signaling Is Associated with Antitumor Activity in Human Pancreatic Cancer Cells. *Mol. Cancer Ther*. 2015;14(6):1395–1403. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0915>.
 9. Ahmad R., Dalziel J.E. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2020;11:587664. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587664>.
 10. Werry T.D., Wilkinson G.F., Willars G.B. Mechanisms of cross-talk between G-protein-coupled receptors resulting in enhanced release of intracellular Ca^{2+} . *Biochem J*. 2003;374(Pt 2):281–296. <https://doi.org/10.1042/BJ20030312>.
 11. Selbie L.A., Hill S.J. G protein-coupled-receptor cross-talk: the fine-tuning of multiple receptor-signaling pathways. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19(3):87–93. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)01166-8](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)01166-8).
 12. Jeon T.I., Zhu B., Larson J.L., Osborne T.F. SREBP-2 regulates gut peptide secretion through intestinal bitter taste receptor signaling in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3693–3700. <https://doi.org/10.1172/JCI36461>.
 13. Foster S.R., Porrello E.R., Stefani M., Smith N.J., Molenaar P., dos Remedios C.G., Thomas W.G., Ramalison M. Cardiac gene expression data and in silico analysis provide novel insights into human and mouse taste receptor gene regulation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2015;388(10):1009–1027. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1118-1>.
 14. Castoreno A.B., Wang Y., Stockinger W., Jarzylo L.A., Du H., Pagnon J.C., Shieh E.C., Nohturfft A. Transcriptional regulation of phagocytosis-induced membrane biogenesis by sterol regulatory element binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(37):13129–13134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506716102>.
 15. Fowler J.W.M., Boutagy N.E., Zhang R., Horikami D., Whalen M.B., Romanoski C.E., Sessa W.C. SREBP2 regulates the endothelial response to cytokines via direct transcriptional activation of KLF6. *J Lipid Res*. 2023;64(8):100411. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100411>.
 16. Wang Y., Yang H., Su X., Cao A., Chen F., Chen P., Yan F., Hu H. SREBP2 promotes the viability, proliferation, and migration and inhibits apoptosis in TGF- β 1-induced airway smooth muscle cells by regulating TLR2/NF- κ B/NFATc1/ABCA1 regulatory network. *Bioengineered*. 2022;13(2):3137–3147. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2026550>.
 17. Nyoma M.A., Murkina R.G., Sadovaya V.V., Minee V.N. Role of Tas2R and transcription factor SREBP-2 in pathogenesis of respiratory diseases. *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;103(4):26–30. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-26-30>.

УДК [616-056.527-008.9]-053.89+612.67+616-002
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.17.55.010>

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ФАКТОР, ОПОСРЕДУЮЩИЙ СВЯЗЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

© Ольга Александровна Осипова¹, Сергей Юрьевич Попов¹,
Елена Владимировна Гостева^{1, 2}, Павел Георгиевич Осипов¹,
Николай Игоревич Ключников³, Ульяна Сергеевна Москвитина¹,
Юрий Александрович Мезенцев¹, Наталия Александровна Брежнева⁴,
Марина Валерьевна Царева¹

¹ Белгородский государственный университет, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, 394036, г. Воронеж,
Студенческая ул., д. 10, Российская Федерация

³ Институт социального образования, 394033, г. Воронеж, Ленинградская ул., д. 62, Российская Федерация

⁴ Воронежская городская клиническая поликлиника № 1, 394087, г. Воронеж, ул. Тимирязева, д. 23, Российская Федерация

Контактная информация: Ольга Александровна Осипова — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии. E-mail: osipova@bsu.edu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7321-6529>; SPIN: 7484-0444

Для цитирования: Осипова О.А., Попов С.Ю., Гостева Е.В., Осипов П.Г., Ключников Н.И., Москвитина У.С., Мезенцев Ю.А., Брежнева Н.А., Царева М.В. Системное воспаление как фактор, опосредующий связь абдоминального ожирения и хронического болевого синдрома у пациентов пожилого возраста. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):138–147. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.17.55.010>.

Поступила: 16.07.2025

Одобрена: 27.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Абдоминальное ожирение запускает хроническое провоспалительное состояние, которое служит единым патогенетическим звеном метаболического синдрома и персистирующей боли. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка комплекса лабораторных маркеров для объективной оценки воспалительного статуса.

Цель — изучить механизмы, опосредующие связь АО и ХБС у пациентов пожилого возраста с АО. **Материалы и методы.** В одномоментном когортном исследовании проведена оценка выраженности инфламейджинга у пожилых пациентов с абдоминальным ожирением (АО) в зависимости от наличия хронического болевого синдрома (ХБС). В исследование включены 124 пациента (средний возраст $66,9 \pm 3,5$ года). Основную группу ($n=94$) образовали пациенты с АО, разделенные на две подгруппы: группа 1 (АО без ХБС) — 40 человек (18 мужчин, 22 женщины) и группа 2 (АО+ХБС) — 54 человека (28 мужчин, 26 женщин). Контрольную группу ($n=30$) составили лица без АО и ХБС, сопоставимые по возрасту. **Результаты** показали, что пациенты группы АО имели статистически значимо более выраженные метаболические нарушения и проявления инфламейджинга по сравнению с пациентами контрольной группы. Наиболее выраженные нарушения получены у пациентов пожилого возраста с АО+ХБС. У них по сравнению с пациентами из группы АО были дополнительно повышены индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) ($+56,2\%$, $p < 0,001$), индекс атерогенности ТГ/ЛПВП (триглицериды/липопротеины высокой плотности) ($+35,3\%$, $p < 0,01$), маркеры воспаления — индексы NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) ($+37,8\%$, $p < 0,01$), SII (systemic immune-inflammation index) ($+49,8\%$, $p < 0,001$), SIRI (systemic inflammatory response index) ($+44,9\%$, $p < 0,001$), а также концентрации С-реактивного белка ($+22,4\%$, $p < 0,01$). **Заключение.** Наличие ХБС у пожилых пациентов с АО ассоциировано с более выраженным нарушением метаболического профиля и усилением инфламейджинга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абдоминальное ожирение, хронический болевой синдром, инфламейджинг, пожилой возраст

SYSTEMIC INFLAMMATION AS A FACTOR MEDIATING THE RELATIONSHIP BETWEEN ABDOMINAL OBESITY AND CHRONIC PAIN SYNDROME IN ELDERLY PATIENTS

© Olga A. Osipova¹, Sergey Yu. Popov¹, Elena V. Gosteva^{1, 2}, Pavel G. Osipov¹, Nikolai I. Klyushnikov³, Ulyana S. Moskvitina¹, Yuri A. Mezentsev¹, Natalia A. Brezhneva⁴, Marina V. Tsareva¹

¹ Belgorod State University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015, Russian Federation

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036, Russian Federation

³ Institute of Social Education, 62 Leningradskaya str., Voronezh 394033, Russian Federation

⁴ Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1, 23 Timiryazeva str., Voronezh 394087, Russian Federation

Contact information: Olga A. Osipova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy. E-mail: osipova@bsu.edu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7321-6529>; SPIN: 7484-0444

For citation: Osipova O.A., Popov S.Yu., Gosteva E.V., Osipov P.G., Klyushnikov N.I., Moskvitina U.S., Mezentsev Yu.A., Brezhneva N.A., Tsareva M.V. Systemic inflammation as a factor mediating the relationship between abdominal obesity and chronic pain syndrome in elderly patients. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):138–147. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.17.55.010>.

Received: 16.07.2025

Revised: 27.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Introduction. Abdominal obesity (AO) triggers a chronic pro-inflammatory condition that serves as a single pathogenetic link between metabolic syndrome and persistent pain. In this regard, the development of a complex of laboratory markers for an objective assessment of the inflammatory status is of particular relevance. **The aim** is to study the mechanisms mediating the association of AO and chronic pain syndrome (CPS) in elderly patients with AO. **Materials and methods.** In a single-stage cohort study, the severity of inflamaging in elderly patients with abdominal obesity (AO) was assessed depending on the presence of CPS. The study included 124 patients (mean age 66.9 ± 3.5 years). The main group ($n=94$) consisted of patients with AO, divided into two subgroups: group 1 (AO without CPS) — 40 people (18 men, 22 women) and group 2 (AO + CPS) — 54 people (28 men, 26 women). The control group ($n=30$) consisted of people without AO and CPS, who were comparable in age. The results showed that patients in the AO group had statistically significantly more pronounced metabolic disorders and manifestations of inflamaging compared with patients in the control group. The most pronounced disorders were found in elderly patients with AO+ CPS. In comparison with patients from the AO group, the HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) insulin resistance index was additionally increased (+56.2%, $p < 0.001$), the TG/HDL atherogenicity index (triglycerides/High — density lipoproteins cholesterol) (+35.3%, $p < 0.01$), markers of inflammation — NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) (+37.8%, $p < 0.01$), SII (systemic immune-inflammation index) (+49.8%, $p < 0.001$), SIRI (systemic inflammatory response index) (+44.9%, $p < 0.001$), as well as C-reactive protein concentrations (+22.4%, $p < 0.01$). **Conclusion.** The presence of CPS in elderly patients with AO is associated with a more pronounced metabolic profile disorder and increased inflamaging.

KEYWORDS: abdominal obesity, chronic pain syndrome, inflammation, elderly

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и хронический болевой синдром (ХБС) признаны ключевыми эпидемиологическими вызовами современного здравоохранения, распространенность которых показывает устойчивую тенденцию к росту [1, 2]. Данные Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, опубликованные в 2022 г., свидетельствуют о наличии ожирения у 30% населения РФ. Со-

гласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ситуации в Европе (2022), у 55,5% взрослого населения России диагностировалась избыточная масса тела или ожирение [3]. Ожирение может напрямую приводить к аллодинии, повышать риск развития хронической боли и усугублять уже существующую боль. Однако причинно-следственные связи между ожирением и хронической болью до конца не изучены, в том числе у лиц старших возрастных групп [4, 5].

Очевидно, что коморбидность в данном случае ассоциирована со значительным ухудшением соматического статуса и создает существенные сложности для геронтологов в вопросах диагностики и выбора терапевтической тактики [6].

Согласно ряду исследований, абдоминальное ожирение (АО) предрасполагает к развитию провоспалительного состояния при метаболическом синдроме. При этом инфламейджинг играет двойную роль: являясь звеном патогенеза метаболического синдрома, он одновременно инициирует болевые процессы и способствует их переходу в хроническую форму, демонстрируя общее патогенетическое звено этих состояний [5, 7]. Предыдущие работы указывают на неполноту оценки системного воспаления с помощью отдельных маркеров (интерлейкин-6, ИЛ-6; С-реактивный белок, СРБ) [8]. В этой связи возрастает ценность комплексных показателей, интегрирующих данные клинического анализа крови и обеспечивающих более точную оценку воспалительного статуса [9, 10]. Перспективными биомаркерами, непосредственно связанными с концепцией инфламейджинга, являются SII (systemic immune-inflammation index — индекс системного иммунного воспаления) и SIRI (systemic inflammatory response index — индекс реакции на системное воспаление) [11, 12]. Вклад различных клеток крови в воспалительный процесс позволяет всесторонне оценить инфламейджинг у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [13–15]. Однако диагностическая роль SII и SIRI остается неясной и у лиц с ожирением при коморбидности с ХБС [10]. В то время как вклад ожирения в инфламейджинг хорошо изучен, влияние ХБС на динамику этих биомаркеров в зависимости от возраста специально не изучалось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить механизмы, опосредующие связь абдоминального ожирения и хронического болевого синдрома у пациентов пожилого возраста с абдоминальным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментном когортном исследовании приняли участие 124 пациента (средний возраст $66,9 \pm 3,5$ года), находившихся под наблюдением в амбулаторных условиях в медицинском центре «Альдомед» и поликлиники № 1 г. Воронежа в 2023–2024 гг. Ос-

новную группу ($n=94$) образовали пациенты с АО, разделенные на две подгруппы: группа 1 (АО без ХБС) — 40 человек (18 мужчин (45,0%), 22 женщины (55,0%)) и группа 2 (АО+ХБС) — 54 человека (28 мужчин (51,9%), 26 женщин (48,1%)). Контрольную группу ($n=30$) составили лица без АО и ХБС, сопоставимые по полу и возрасту. Критерии включения в исследование: пожилой возраст (60–74 года по ВОЗ); подписанное пациентом лично согласие на участие в исследовании; абдоминальное ожирение (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин), наличие жалоб пациента на умеренную боль (45–74 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или 4–6 баллов по нумерологической оценочной шкале (НОШ)), определяемую как хроническая дисфункциональная (ноципластическая), отсутствие когнитивных нарушений. Критерии исключения — пациенты в возрасте <60 лет и >74 лет, ноцицептивная (висцеральная) / нейропатическая (периферическая или центральная) боль, слабая (5–44 мм по ВАШ или 1–3 балла по НОШ) или сильная боль (75–100 мм по ВАШ или 7–10 баллов по НОШ), длительность болевого синдрома менее 3 месяцев; состояния, требующие госпитализации или дополнительного обследования.

Ключевые биохимические показатели определяли согласно стандартным методикам производителей. Это включало измерение уровней глюкозы плазмы натощак, инсулина в сыворотке крови, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП). Инсулинорезистентность оценивали посредством расчета индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). На основании данных общего анализа крови рассчитывали индексы, отражающие системное воспаление: соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), индекс системного воспаления ($SII = \text{нейтрофилы} \times \text{тромбоциты} / \text{лимфоциты}$) и индекс системного воспалительного ответа ($SIRI = \text{нейтрофилы} \times \text{моноциты} / \text{лимфоциты}$). Концентрацию СРБ в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора «С-реактивный белок-Ново» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Обработку статистических данных проводили при помощи программы StatTech v.4.8.7 (ООО «Статтех», Россия) и Microsoft Excel 2021. Количественные показатели при

Таблица 1

Метаболический профиль пациентов с абдоминальным ожирением в зависимости от хронического болевого синдрома, Me (QL, QH)

Table 1

Metabolic profile of patients with abdominal obesity depending on chronic pain syndrome, Me (QL, QH)

Показатели, ммоль/л / Indicators, mmol/l	Контрольная группа / Control group, n=30	Группа 1, абдоминальное ожирение / Group 1, abdominal obesity, n=40	Группа 2, абдоминальное ожирение + хронический болевой синдром / Group 2, abdominal obesity + chronic pain syndrome, n=54
Общий холестерин / Total cholesterol	4,7 (4,2; 6,1)	5,5 (5,0; 6,3)*	6,2 (5,2; 6,5)#
ХС ЛПНП / LDL-C	2,30 (1,79; 2,51)	2,43 (2,04; 2,61)	3,09 (2,50; 3,73)##
ХС ЛПВП / HDL-C	1,23 (1,12; 1,35)	1,14 (0,98; 1,29)	1,05 (0,84; 1,19)#
Триглицериды / Triglycerides	1,60 (1,51; 1,78)	1,94 (1,67; 2,25)	2,41 (2,01; 2,70)##
ТГ/ЛПВП, у.е. TG/HDL, c.u.	1,30 (1,12; 1,59)	1,70 (1,29; 2,30)	2,30 (1,69; 3,21)##
Глюкоза / Glucose	5,3 (4,4; 5,8)	5,7 (4,8; 6,6)	6,1 (5,4; 6,8)
Инсулин, мкЕд/мл / Insulin, µed/ml	7,6 (7,1; 9,8)	8,3 (6,3; 10,4)	12,1 (10,8; 13,8)
НОМА-IR, у.е. / c.u.	1,79 (1,39; 2,53)	2,10 (1,34; 3,05)**	3,28 (2,59; 4,17)###

Примечание: ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности. * p < 0,05, ** p < 0,01, между 1–2; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,001 — между 2–3. Используемый метод: U-критерий Манна–Уитни.

Note: TG — triglycerides; LDL-C — low-density lipoproteins; HDL-C — high-density lipoproteins; HOMA-IR — insulin resistance index; * p < 0.05, ** p < 0.01, between 1–2; # p < 0.05; ## p < 0.01; ### p < 0.001, between 2–3. Method used: Mann–Whitney U-test.

ненормальном распределении представлены в виде медианы (Me), интерквартильных размахов (interquartile ranges, IQR), непрерывные количественные значения как среднее ± стандартное отклонение (standard deviation, SD). Для сравнения двух групп — U-критерий Манна–Уитни. При корреляционном анализе использовали критерий Спирмена. Сравнение процентных долей проводили по критерию χ^2 Пирсона. Прогностическая модель, оценивающая вероятность определенного исхода, была разработана методом логистической регрессии. Оценка дискриминационной способности количественных предикторов осуществлялась посредством построения ROC-кривых (receiver operating characteristic). При сравнении количественных показателей различия считались достоверными при достижении порога статистической значимости p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, отражающие метаболический профиль исследуемой когорты пациентов пожилого возраста, представлены в табл. 1.

Таким образом, установлено, что более выраженные нарушения метаболического статуса имели пациенты пожилого возраста с АО+ХБС, заключавшиеся в дислипидемии — гипертриглицеридемии (на 19,5%, p < 0,01), повышении уровня ОХС (на 12,7%, p < 0,05), ХС ЛПНП (на 21,4%, p < 0,01) и снижении уровня ХС ЛПВП (на 8,6%, p < 0,05), при этом наиболее значимые различия были установлены для индекса атерогенности (на 35,3%, p < 0,01). Вероятной причиной отсутствия статистически значимой разницы в показателях ХС ЛПНП и ХС ЛПВП между контрольной группой и пожилыми пациентами с АО являлась проводимая статинотерапия. Статистически значимое повышение индекса НОМА-IR на 56,2% (p < 0,001) наблюдалось у пациентов пожилого возраста при сочетании АО и ХБС относительно группы с АО без ХБС. Анализ показал, что основной вклад в это увеличение вносила гиперинсулинемия (разница +45,8%, p < 0,001), тогда как уровень гликемии значимого влияния не оказывал.

Оценку степени инфламейджинга осуществляли посредством анализа соответствующих биомаркеров воспаления, определяемых по общему анализу крови с расчетом

Таблица 2

Анализ комплекса воспалительных показателей у пациентов пожилого возраста с абдоминальным ожирением в зависимости от хронического болевого синдрома

Table 2

Analysis of the complex of inflammatory parameters in elderly patients with abdominal obesity depending on chronic pain syndrome

Показатели, 10 ⁹ /л / Indicators, 10 ⁹ /l	Контрольная группа / Control group, n=30	Группа 1, абдоминальное ожирение / Group 1, abdominal obesity, n=40	Группа 2, абдоминальное ожирение + хронический болевой синдром / Group 2, abdominal obesity + chronic pain syndrome, n=54
Лейкоциты / White blood cells	6,5 (4,7; 8,2)	7,4 (6,1; 8,6)*	7,6 (6,2; 9,5)
Нейтрофилы / Neutrophils	3,8 (3,0; 4,9)	4,7 (3,8; 5,3)**	5,2 (4,1; 6,6)#
Лимфоциты / Lymphocytes	2,2 (1,3; 2,6)	2,0* (1,7; 3,0)*	1,7 (1,3; 2,2)#
Моноциты / Monocytes	0,42 (0,22; 0,66)	0,54 (0,46; 0,62)**	0,60 (0,57; 0,62)#
Тромбоциты / Platelets	230 (212; 285)	278 (230; 322)**	320 (265; 345)#
NLR	2,02 (0,9; 2,48)	3,07 (0,50)***	4,23 (0,49)##
SII	397,3 (244,6; 537,1)	653,3 (491,3; 783,9)**	978,8 (793,9; 1251,5)##
SIRI	0,73 (0,34; 2,49)	1,27 (0,62; 1,93)***	1,84 (1,06; 3,12)

Примечание: NLR — количество нейтрофилов/лимфоцитов; SII = количество нейтрофилов · количество тромбоцитов / количество лимфоцитов; SIRI = количество нейтрофилов · количество моноцитов / количество лимфоцитов. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, между группами 1–2; # p < 0,05, ## p < 0,01, между группами 2–3. Используемый метод: U-критерий Манна–Уитни.

Note: NLR is the number of neutrophils/lymphocytes; SII = number of neutrophils · number of platelets / number of lymphocytes; SIRI = number of neutrophils · number of monocytes / number of lymphocytes; * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, between 1–2; # p < 0.05, ## p < 0.01, between groups 2–3. Method: Mann–Whitney U-test.

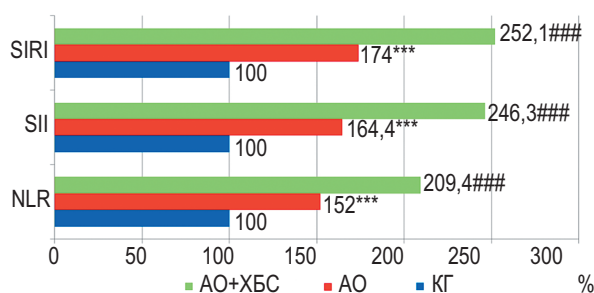


Рис. 1. Изменения индексов NLR, SII и SIRI (%) в изучаемых группах пациентов. АО — абдоминальное ожирение; ХБС — хронический болевой синдром; КГ — контрольная группа; *** p < 0,001, между КГ и АО; ### p < 0,001, между группами АО и АО+ХБС

Fig. 1. Changes in NLR, SII and SIRI indices (%) in the studied patient groups. AO — abdominal obesity; CPS — chronic pain syndrome; CG — control group; *** p < 0.001, between the CG and AO; ### p < 0.001, between the AO and AO+CPS groups

индексов NLR, SII и SIRI, а также СРБ. Установлено, что самый высокий уровень СРБ отмечался в группе пациентов пожилого возраста с АО+ХБС — 5,20 (4,70; 5,60) мг/л, что на 22,4% (p < 0,01) выше, чем в группе АО — 4,25 (3,77; 4,62) мг/л и на 33,1% (p < 0,01) выше, чем в контрольной группе (3,48 (1,54; 4,02) мг/л.

Результаты лейкоцитарной формулы представлены в табл. 2.

Относительные изменения показателей воспалительного старения в исследуемых группах (значения контрольной группы приняты за 100%) представлены на рис. 1. Пациенты группы АО+ХБП демонстрировали достоверно более высокие значения индексов по сравнению как с группой АО (p < 0,001), так и с контрольной группой (p < 0,001).

Для оценки диагностической значимости исследуемых воспалительных индексов (NLR, SII, SIRI) был проведен корреляционный анализ с уровнем СРБ, являющегося одним из общепринятых маркеров системного воспаления. Результаты анализа представлены в табл. 3. Высокая прямая корреляционная взаимосвязь между индексами и СРБ демонстрирует диагностическую значимость этих показателей для выявления воспалительного старения (inflammaging, инфламейджинга) у пациентов данной группы.

Наиболее сильная прямая корреляция наблюдалась между уровнем СРБ и индексом SII (рис. 2). Линейная регрессионная модель, описывающая зависимость SII от СРБ, имела вид: $SII = 324,934 \times [СРБ] - 667,776$.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи С-реактивного белка кардио и индекса системного иммунного воспаления (SII)

Table 3

The results of the correlation analysis of the relationship between C-reactive protein cardio and Systemic Immune-Inflammation Index (SII)

Показатели / Indicators	Характеристика корреляционной связи / Characteristics of the correlation relationship		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока / Closeness of communication on the Cheddock scale	p
СРБ (кардио) — SII CRP (cardio) — SII	0,845	Высокая	<0,001
СРБ (кардио) — SIRI CRP (cardio) — SIRI	0,756	Высокая	<0,001
СРБ (кардио) — NLR CRP (cardio) — NLR	0,794	Высокая	<0,001

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; NLR — количество нейтрофилов/лимфоцитов; SII = количество нейтрофилов · количество тромбоцитов / количество лимфоцитов; SIRI = количество нейтрофилов · количество моноцитов / количество лимфоцитов.

Note: CRP — C-reactive protein; NLR — number of neutrophils/lymphocytes; SII = number of neutrophils · number of platelets / number of lymphocytes; SIRI = number of neutrophils · number of monocytes / number of lymphocytes.

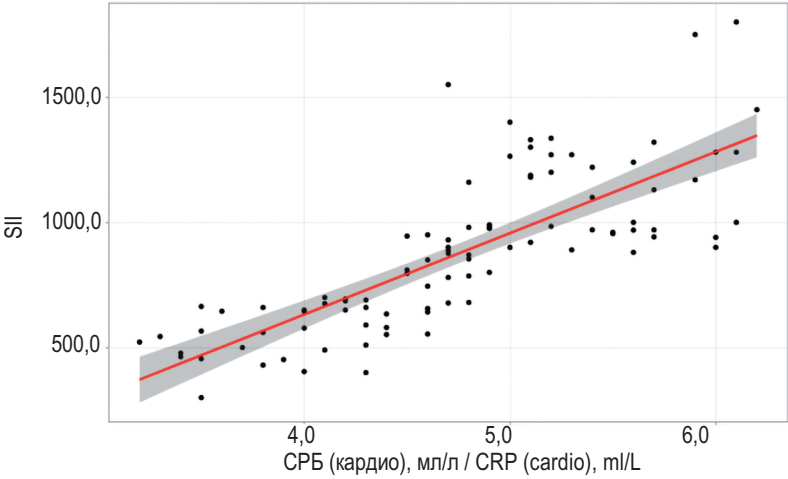


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь индекса системного иммунного воспаления (SII) и СРБ (кардио). СРБ — С-реактивный белок

Fig. 2. Graph of the regression function characterizing the relationship between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and CRP (cardio). CRP — C-reactive protein

Таблица 4

Характеристики связи переменных модели и шансов диагностики хронического болевого синдрома

Table 4

Characteristics of the relationship between the variables of the model and the chances of diagnosis of chronic pain syndrome

Предиктор / Predictor	Нескорректированный / Unadjusted		Скорректированный / Adjusted	
	COR; 95% ДИ / CI	p	AOR; 95% ДИ / CI	p
SII	1,009; 1,006–1,013	<0,001	1,009; 1,006–1,013	<0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал; AOR — скорректированное отношение шансов; COR — нескорректированное отношение шансов; SII = количество нейтрофилов · количество тромбоцитов / количество лимфоцитов.

Note: CI — confidence interval; AOR — adjusted odds ratio; COR — crude odds ratio (unadjusted odds ratio); SII = number of neutrophils · number of platelets / number of lymphocytes.

Согласно этой модели, увеличение концентрации СРБ на 1 мг/л ассоциировано с ростом SII на 324,934 единицы. Полученная модель объясняет 61,3% варируемости значений SII ($R^2=0,613$).

Для прогнозирования вероятности ХБС по значению индекса SII была построена модель бинарной логистической регрессии на выбор-

ке из 94 наблюдений (табл. 4). Уравнение модели имеет вид:

$$P = 1 / (1 + \exp(-z)) \cdot 100\%,$$

где $z = -7,204 + 0,009 \cdot SII$; P — вероятность наличия ХБС; SII — значение системного воспалительного индекса.

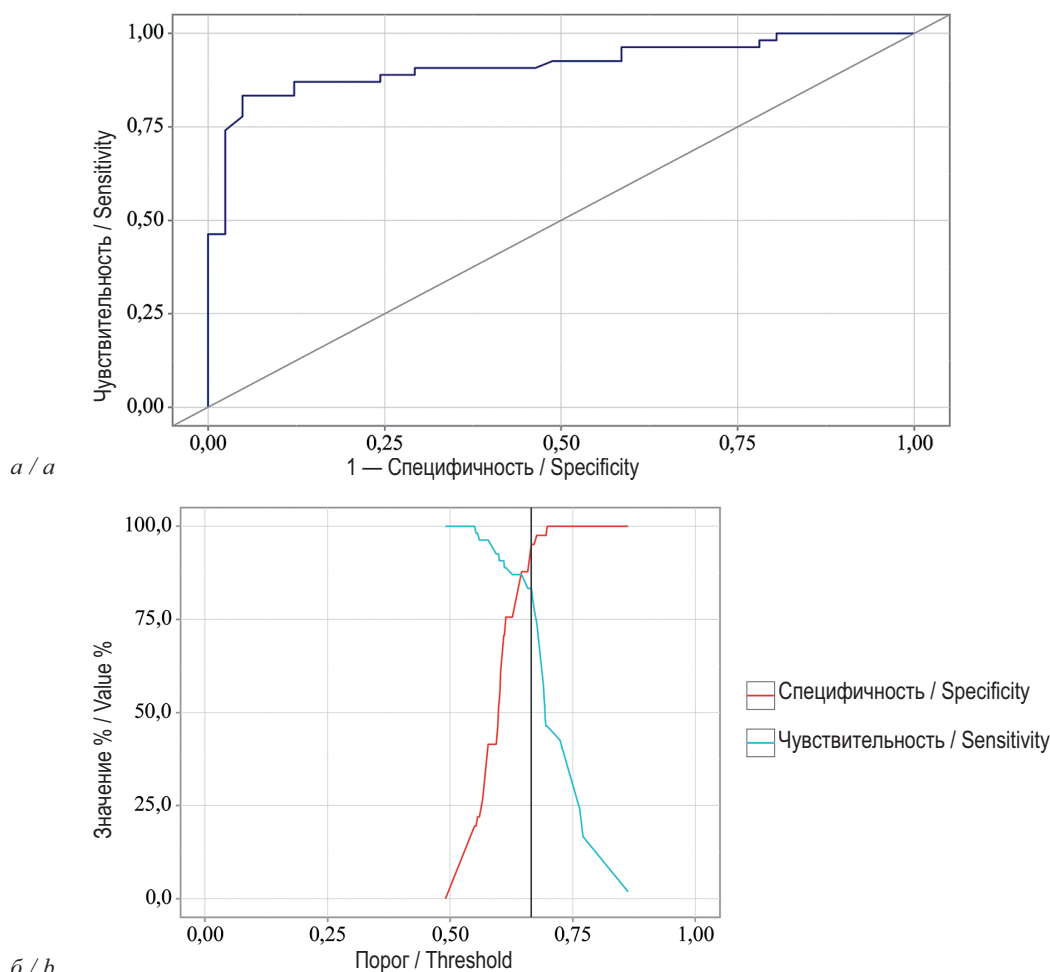


Рис. 3. Прогностическая способность модели (а) для хронического болевого синдрома (ROC-кривая). Подбор порогового значения вероятности хронического болевого синдрома: анализ чувствительности и специфичности (б)

Fig. 3. Predictive ability of the model (a) for chronic pain syndrome (ROC curve). Selection of a threshold value for the probability of chronic pain syndrome: sensitivity and specificity analysis (b)

Модель продемонстрировала статистически значимое улучшение предсказательной способности по сравнению с нулевой моделью ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 63,2%, указывая на хорошее соответствие данным. Каждое увеличение SII на 1 единицу ассоциировано с ростом отношения шансов (OR) наличия ХБС в 1,009 раза ($OR=1,009$).

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена кривая, изображенная на рис. 3.

Прогнозируемая вероятность P показала высокую диагностическую точность в выявлении ХБС: $AUC=0,915$ (95% ДИ 0,858–0,972, $p < 0,001$). Оптимальный порог отсечения (cut-off), определенный по максимуму индекса Юдена, составил 0,665. Значения $P \geq 0,665$ ука-

зывали на наличие ХБС с чувствительностью 83,3% и специфичностью 95,1%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль воспаления низкой степени выраженности как патофизиологического механизма и фактора риска многих заболеваний, включая ССЗ, была подчеркнута в исследовании P. Pietri (2021) [16], где было отмечено, что более высокие уровни маркеров воспаления (в том числе СРБ) были отрицательно связаны с продолжительностью жизни пожилых людей. С возрастом увеличивается не только общее количество жировой ткани, но и происходит перераспределение из подкожной области в висцеральную. В результате висцеральная жировая ткань, содержащая Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги и моноциты, ста-

новится ключевым источником хронического воспаления [17]. В работе А. Okifuji и соавт. (2015) показаны убедительные свидетельства, что боль и ожирение тесно связаны друг с другом, а ожирение потенциально усугубляет осложнения, связанные с хронической болью [18]. Наличие и тяжесть системного воспаления можно спрогнозировать с помощью различных маркеров воспаления, которые отражают наличие и тяжесть воспаления во всем организме, а также неблагоприятный исход этих заболеваний. Системный индекс иммунного воспаления (SII) и системный индекс реакции на воспаление (SIRI) являются комплексными маркерами воспалительного статуса. Было доказано, что индекс SII имеет существенную прогностическую ценность в отношении неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ [10]. Также было доказано, что повышенный индекс системной воспалительной реакции (SIRI) тесно ассоциирован с риском смерти у людей с ожирением. В то же время предыдущие исследования показали, что хроническое вялотекущее воспаление может приводить к неблагоприятным последствиям, связанным с чрезмерным ожирением. Таким образом, системное воспаление может играть потенциальную роль в формировании долгосрочного прогноза, связанного с ожирением [19]. Однако взаимосвязь между SII и SIRI у пациентов пожилого возраста при коморбидности ожирения с ХБС остается неизвестной. В проведенном нами исследовании показано, что у пациентов пожилого возраста с АО инфламмейджинг выражен сильнее, чем в контрольной группе (NLR +52,0%, $p < 0,001$; SII +64,4%, $p < 0,001$; SIRI +74,0%, $p < 0,001$), коморбидность с ХБС приводит к дополнительному повышению изучаемых показателей (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) +37,8%, $p < 0,01$; SII +49,8%, $p < 0,001$; SIRI +44,9%, $p < 0,001$). Была показана высокая корреляционная взаимосвязь изучаемых индексов с СРБ, что свидетельствовало об их высокой диагностической значимости у данной когорты пациентов. Наибольшую положительную корреляционную связь с СРБ имел индекс SII ($r=0,845$, $p < 0,001$). С помощью модели бинарной логистической регрессии установлено, что увеличение SII на единицу ассоциировано с ростом отношения шансов ХБС в 1,009 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все чаще воспаление рассматривается в качестве ключевого звена свя-

зи между хронической болью и массой тела и изучается на разных когортах пациентов. В проведенном нами исследовании показано, что у пациентов пожилого возраста в иммуннопатогенезе как АО, так и ХБС важная роль принадлежит формированию инфламмейджинга, запускающего опосредованную цитокинами активацию лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов), и индексы NLR, SII, SIRI можно рассматривать как новые, надежные и легко определяемые гематологические биомаркеры инфламмейджинга. Полученные данные свидетельствуют о значительной роли инфламмейджинга (СРБ, индексы NLR, SII, SIRI) в патогенезе коморбидности АО и ХБС у лиц пожилого возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — У.С. Москвитина, Ю.А. Мезенцев; сбор и обработка материала — С.Ю. Попов, Н.А. Брежнева, М.В. Царева; статистическая обработка данных — П.Г. Осипов, Ю.А. Мезенцев; написание текста — Н.И. Ключников, С.Ю. Попов, П.Г. Осипов, У.С. Москвитина; редактирование — О.А. Осипова, Е.В. Гостева. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. The concept and design of the study — U.S. Moskvitina, Yu.A. Mezentsev; collection and processing of material — S.Yu. Popov, N.A. Brezhneva, M.V. Tsareva; statistical data processing — P.G. Osipov, Yu.A. Mezentsev; writing the text — N.I. Klyushnikov, S.Y. Popov, P.G. Osipov, U.S. Moskvitina; editing by — E.V. Gosteva, O.A. Osipova. All authors read and approved the final version before publication.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Клинические рекомендации. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. 2023–2024–2025 (15.02.2023). Утверждены Минздравом РФ.
3. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;1:96–105. <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
4. Chin S.H., Huang W.L., Akter S. et al. Obesity and pain: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(5):969–979. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0505-y>.
5. Gao L., Wen Y., Guo K. et al. Research trends and hot spots in obesity-induced pain: A bibliometric analysis of the last 20 years. *IBRO Neurosci Rep*. 2025;18:311–322. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2025.02.001>.
6. Морозова Т.Е., Воробьева О.В., Герцог А.А. Влияние ожирения и социодемографических факторов на хроническую боль (когортное исследование в общеврачебной практике). *Consilium Medicum*. 2022;24(12):865–870. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.12.201950>.
7. Qian M., Shi Y., Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2021;42(1):8–15. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.10.017>.
8. Jones D.R., Graham-Engeland J.E. Positive affect and peripheral inflammatory markers among adults: A narrative review. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;123:104892. <https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2020.104892>.
9. Кочеткова И.В., Гостева Е.В. Прогностическая значимость биомаркеров крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024;5:443–454. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-5-443-454>.
10. Liu Z., Zheng L. Associations between SII, SIRI, and cardiovascular disease in obese individuals: a nationwide cross-sectional analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1361088. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1361088>.
11. Васильева Л.В., Гостева Е.В., Суслова Е.Ю. и др. Связь системного воспаления с тяжестью обструктивного апноэ сна у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая медицина*. 2024;22(1):53–57. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-1-53-57>.
12. Wang R.H., Wen W.X., Jiang Z.P. et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front Immunol*. 2023;14:1115031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1115031>.
13. Li Q., Ma X., Shao Q. et al. Prognostic impact of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:811790. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790>.
14. Wang P., Guo X., Zhou Y. et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio and systemic inflammation response index are associated with the risk of metabolic disorders and cardiovascular diseases in general rural population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:944991. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.944991>.
15. Osipova O.A., Gosteva E.V., Shepel R.N. et al. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender. *Journal of Critical Reviews*. 2020;7(15):14–21.
16. Pietri P., Stefanadis C. Cardiovascular Aging and Longevity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):189–204. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.023>.
17. Perrone M.A., Aimo A., Bernardini S., Clerico A. Inflammageing and Cardiovascular System: Focus on Cardiokines and Cardiac-Specific Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):844. <https://doi.org/10.3390/ijms24010844>.
18. Okifuji A., Hare B.D. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399–408. <https://doi.org/10.2147/JPR.S55598>.
19. Wang H., Cai W., Zeng H. et al. Inflammatory markers mediate the association between weight-adjusted waist circumference and mortality in patients with cardiometabolic syndrome. *Sci Rep*. 2025;15(1):8505. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92733-y>.

REFERENCES

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable disea-

- ses in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Klinicheskie rekomendacii — Hronicheskij bolevoj sindrom (HBS) u vzroslyh pacientov, nuzhdayushchiesya v palliativnoj medicinskoj pomoshchi — 2023–2024–2025 (15.02.2023). Utverzhdeny Minzdravom RF. (In Russian).
 3. Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). Obesity and metabolism. 2022;19(1):96–105. (In Russian). <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
 4. Chin S.H., Huang W.L., Akter S. et al. Obesity and pain: a systematic review. Int J Obes (Lond). 2020;44(5):969–979. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0505-y>.
 5. Gao L., Wen Y., Guo K. et al. Research trends and hot spots in obesity-induced pain: A bibliometric analysis of the last 20 years. IBRO Neurosci Rep. 2025;18:311–322. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2025.02.001>.
 6. Morozova T.E., Vorob'eva O.V., Gertsog A.A. Effect of obesity and sociodemographic factors on chronic pain: a cohort study in general practice. Consilium Medicum. 2022;24(12):865–870. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.12.201950>.
 7. Qian M., Shi Y., Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. Geriatr Nurs. 2021;42(1):8–15. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.10.017>.
 8. Jones D.R., Graham-Engeland J.E. Positive affect and peripheral inflammatory markers among adults: A narrative review. Psychoneuroendocrinology. 2021;123:104892. <https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2020.104892>.
 9. Kochetkova I.V., Gosteva E.V. Prognostic value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki. 2024;5:443–454. (In Russian). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-5-443-454>.
 10. Liu Z., Zheng L. Associations between SII, SIRI, and cardiovascular disease in obese individuals: a nationwide cross-sectional analysis. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1361088. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1361088>.
 11. Vasil'eva L.V., Gosteva E.V., Suslova E.Yu. i dr. Association of systemic inflammation with obstructive sleep apnea severity in elderly men with chronic obstructive pulmonary disease. Prakticheskaya medicina. 2024;22(1):53–57. (In Russian). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-1-53-57>.
 12. Wang R.H., Wen W.X., Jiang Z.P. et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. Front Immunol. 2023;14:1115031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1115031>.
 13. Li Q., Ma X., Shao Q. et al. Prognostic impact of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients. Front Cardiovasc Med. 2022;9:811790. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790>.
 14. Wang P., Guo X., Zhou Y. et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio and systemic inflammation response index are associated with the risk of metabolic disorders and cardiovascular diseases in general rural population. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:944991. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.944991>.
 15. Osipova O.A., Gosteva E.V., Shepel R.N. et al. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender. Journal of Critical Reviews. 2020;7(15):14–21.
 16. Pietri P., Stefanadis C. Cardiovascular Aging and Longevity: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;77(2):189–204. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.023>.
 17. Perrone M.A., Aimo A., Bernardini S., Clerico A. Inflammageing and Cardiovascular System: Focus on Cardiokines and Cardiac-Specific Biomarkers. Int J Mol Sci. 2023;24(1):844. <https://doi.org/10.3390/ijms24010844>.
 18. Okifuji A., Hare B.D. The association between chronic pain and obesity. J Pain Res. 2015;8:399–408. <https://doi.org/10.2147/JPR.S55598>.
 19. Wang H., Cai W., Zeng H. et al. Inflammatory markers mediate the association between weight-adjusted waist circumference and mortality in patients with cardiometabolic syndrome. Sci Rep. 2025;15(1):8505. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92733-y>.

УДК 578.834.1+616-036.21+616.25-003.219-089.819.82
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.34.71.011>

ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОТОРАКСА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© Карина Ериковна Борта^{1, 4}, Константин Валерьевич Медведев^{1, 4},
Николай Юрьевич Коханенко⁴, Рубен Гарриевич Аванесян^{2, 4},
Михаил Александрович Протченков^{3, 4}

¹ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49, Российская Федерация

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

³ Госпиталь для ветеранов войн, 192048, г. Санкт-Петербург, пр. Елизарова, д. 32, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Константин Валерьевич Медведев — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова СПбГПМУ, главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. E-mail: meddoc76@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1667-458X>; SPIN: 7236-8716

Для цитирования: Борта К.Е., Медведев К.В., Коханенко Н.Ю., Аванесян Р.Г., Протченков М.А. Характерные черты течения пневмоторакса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):148–156. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.34.71.011>.

Поступила: 25.07.2025

Одобрена: 22.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Частота развития пневмоторакса в популяции достаточно высока, однако достоверные статистические данные его развития и унифицированные подходы к лечению при коронавирусной инфекции отсутствуют, что подчеркивает необходимость проведения исследований. **Цель** — изучить частоту встречаемости, динамику течения и исходы пневмоторакса, сформулировать основные составляющие тактики ведения больных. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с 01.09.2020 по 01.09.2025. С новой коронавирусной инфекцией было пролечено 20 432 пациента, среди них у 116 больных был выявлен пневмоторакс. **Результаты и обсуждение.** В исследовании рассмотрены особенности пневмоторакса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, включая клиническую картину, распространенность, факторы риска и исходы. Чаще встречался правосторонний пневмоторакс — 55% случаев, левосторонний — 37%, двусторонний — 8%. Объем пораженной плевральной полости варьировал от апикального до тотального коллапса легкого. У пациентов с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), выявлена высокая частота пневмоторакса (39%), особенно при микст-инфекциях, таких как туберкулез и пневмоцистная пневмония. Распределение по возрасту показало преобладание молодых больных (65%). Течение заболевания осложнялось сопутствующими патологиями, включая сердечно-сосудистые и дыхательные заболевания, а также развитием абсцедирующей пневмонии. Диагностика основывалась на выполнении рентгенографии и компьютерной томографии. Основным методом лечения было дренирование плевральной полости, иногда с применением плевродеза и эндоскопической обтурации. Важным аспектом было раннее начало антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных. Большая часть пациентов была выписана под дальнейшее амбулаторное наблюдение пульмонолога, часть — переведена в другие стационары для проведения специализированного не связанного с основным заболеванием лечения. При этом уровень смертности был относительно высоким. **Заключение.** Итоги показывают, что пневмоторакс чаще развивается у молодых, независимо от тяжести поражения легких, и требует комплексного подхода к лечению, особенно у иммунодефицитных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, газовый синдром, пневмоторакс, дренирование плевральной полости, вирус иммунодефицита

CHARACTERISTIC FEATURES OF THE COURSE OF PNEUMOTHORAX IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

© Karina E. Borta^{1, 4}, Konstantin V. Medvedev^{1, 4}, Nicolay Yu. Kohanenko⁴, Ruben H. Avanesyan^{2, 4}, Michail A. Protchenkov^{3, 4}

¹ S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, 49 Piskarevskiy ave., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

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

³ Hospital for War Veterans, 32 Elisarova ave., Saint Petersburg, 192048, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Contact information: Konstantin V. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after Prof. A.A. Rusanov at the SPbSPMU, Chief Surgeon at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. E-mail: meddoc76@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1667-458X>; SPIN: 7236-8716

For citation: Borta K.E., Medvedev K.V., Kohanenko N.Yu., Avanesyan R.G., Protchenkov M.A. Characteristic features of the course of pneumothorax in patients with a new coronavirus infection. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):148–156. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.34.71.011>.

Received: 25.07.2025

Revised: 22.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Introduction. The incidence of pneumothorax in the population is relatively high; however, reliable statistical data on its occurrence and standardized treatment approaches in coronavirus infection are lacking, which underscores the need for research. **The aim** is to study the incidence, progression and outcomes of pneumothorax, to formulate the main points of patient management strategies. **Materials and methods.** The study was conducted at the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin from 09/01/2020 to 09/01/2025. A total of 20432 patients were treated with a new coronavirus infection, among them 116 patients were diagnosed with pneumothorax. **Results.** The study examined the features of pneumothorax in patients with COVID-19, including clinical presentation, prevalence, risk factors, and outcomes. Right-sided pneumothorax was most common — 55%, left-sided accounted for 37%, and bilateral for 8%. The volume of the affected pleural cavity ranged from apical to total lung collapse. Among HIV-infected patients, a high frequency of pneumothorax (39%) was observed, especially in cases of co-infections such as tuberculosis and Pneumocystis pneumonia. Age distribution showed a predominance of young patients (65%). Disease progression was complicated by comorbidities, including cardiovascular and respiratory diseases, as well as abscess-forming pneumonia. Diagnosis was based on chest X-ray and computed tomography. The primary treatment involved pleural drainage, sometimes combined with pleurodesis and endoscopic occlusion. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-positive patients was a crucial aspect. Most patients were discharged with outpatient pulmonology follow-up, while some were transferred to other hospitals for specialized treatment unrelated to the primary disease. The mortality rate was relatively high. **Conclusions.** The results indicate that pneumothorax most often develops in young individuals, regardless of the severity of lung damage, and requires a comprehensive treatment approach, especially in immunocompromised patients.

KEYWORDS: new coronavirus infection, COVID-19, air leak syndrome, pneumothorax, pleural drainage, immune deficiency-associated virus

ВВЕДЕНИЕ

Пневмоторакс является одним из осложнений большого спектра патологических состояний: заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой систем, патологии соединительной ткани, а также входит в различные симптомокомплексы проявлений генетиче-

ских заболеваний [1–3]. На настоящий момент определенной четко выведенной закономерности возникновения пневмоторакса как осложнения новой коронавирусной инфекции (НКВИ) не обнаружено [4]. Частота встречаемости пневмоторакса в популяции составляет 0,003–0,006% [5], при этом ежегодная глобальная частота встречаемости среди мужчин

составляет 0,007 0,028% и 0,001–0,01% среди женщин [6–8], ежегодная частота встречаемости в России — 0,0074 и 0,0012% соответственно [9]. Статистические данные развития газового синдрома на фоне НКВИ в настоящий момент отсутствуют. Основными источниками информации о встречаемости данного осложнения в основном являются описания клинических случаев, немногочисленные ретроспективные исследования и небольшое количество многоцентровых исследований [10]. При этом, несмотря на довольно большую вовлеченность учреждений здравоохранения, количество пролеченных пациентов было недостаточным для выведения статистических значимых взаимосвязей. Например, в исследовании О. Миро и соавт. был проведен анализ 40 случаев развития пневмоторакса среди пациентов из 61 стационара [11], А. Martinelli и соавт. — 70 пациентов из 16 стационаров [12]. Ретроспективные исследования показали, что частота развития пневмоторакса варьирует в достаточно широких пределах: от 0,74 [13] до 6,3% [14] среди всех пациентов, получающих стационарное лечение, и до 5,6% у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии [15]. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), частота баротравмы, проявляющейся пневмотораксом и пневмомедиастинумом, в среднем составляет от 15 [16] до 16,1% [17], максимальная частота развития пневмоторакса — 24,4% [18]. У части пациентов с газовым синдромом пневмоторакс регистрировался как осложнение острого респираторного дистресс-синдрома. Данные случаи встречались нечасто и в основном были единичными [19], однако по данным S. Chandna и соавт., спонтанный пневмоторакс развивался у 1,7% пациентов с тяжелым течением пневмонии и у 9% пациентов был следствием острого респираторного дистресс-синдрома [20]. Основными predisposing факторами, по литературным данным, являются выраженная нейтрофилия [21], тяжелое поражение легких (степень поражения при компьютерной томографии — 2–3) [22], затяжное (в том числе субклиническое) течение болезни [23]. Смертность пациентов с пневмотораксом на фоне НКВИ достаточна вариабельна, что зависит от ряда факторов, и составляет, по разным данным, от 65,8 [24] до 84,21% [25].

Несмотря на то что имеются определенные стандарты лечения пневмоторакса у больных, страдающих деструктивными фор-

мами пневмоний, буллезной эмфиземой, а также пневмоторакса травматического генеза, терапия данного патологического состояния вследствие коронавирусной инфекции имеет свои особенности, не структурированные ранее по причине «новизны» инфекции. На данный момент не существует четко сформулированного алгоритма лечения пневмоторакса, развившегося на фоне НКВИ, что объясняет актуальность исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости, динамику течения и исходы пневмоторакса как осложнения НКВИ, сформулировать основные составляющие тактики ведения больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

СПб ГБУЗ «Больница Боткина» в период с 01.03.2020 по настоящее время работает по профилю «инфекционные болезни». В стационаре оказывается необходимая помощь больным с подтвержденной НКВИ любой степени тяжести, а также больным с такими сочетаниями инфекционных заболеваний, как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) + туберкулез + НКВИ, ВИЧ-инфекция + микобактериоз (МАС-инфекция) + НКВИ, ВИЧ-инфекция + пневмоцистная пневмония (ПЦП) + НКВИ.

С 01.09.2020 по 01.09.2025 с НКВИ пролечено 20 432 пациента, при этом пневмоторакс был выявлен у 116 больных, что составило 0,6% всех пролеченных больных. Был произведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с пневмотораксом, осложнившим течение НКВИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего встречался правосторонний пневмоторакс — 64 пациента (55%), левосторонний пневмоторакс зарегистрирован у 43 больных (37%). У 9 пациентов был диагностирован двусторонний пневмоторакс, что составило 8%. Объем плевральной полости, заполненной воздухом, варьировал от апикального до тотального с коллабированием легкого, сопровождаемого смещением средостения. Апикальный пневмоторакс был зарегистрирован у 12 пациентов (10%), пневмоторакс со сдавлением легкого на 1/4–1/3 — у 23 (20%), на 1/3–1/2 — у 31 (27%), коллабирование

Таблица 1

Распределение больных по возрастному признаку

Table 1

Distribution of patients by age

Показатель / Indicator	Возраст / Age				
	молодой (18–44 года) / young (18–44 years)	средний (45–59 лет) / average (45–59 years)	пожилой (60–74 года) / elderly (60–74 years)	старческий (75–90 лет) / senile (75–90 years)	долгожители (90 лет и старше) / centenarians (90 years and older)
Количество пациентов / Number of patients	23 (20%)	75 (65%)	11 (9%)	6 (5%)	1 (1%)

Таблица 2

Распределение больных по возрастному признаку в зависимости от наличия иммунодефицита

Table 2

Distribution of patients by age depending on immunodeficiency status

Характеристика пациентов в зависимости от наличия иммунодефицита / Characteristics of patients depending on the presence of immunodeficiency	Возраст / Age				
	молодой (18–44 года) / young (18–44 years)	средний (45–59 лет) / average (45–59 years)	пожилой (60–74 лет) / elderly (60–74 years)	старческий (75–90 лет) / senile (75–90 years)	долгожители (старше 90 лет) / centenarians (over 90 years)
Без иммунодефицита / Without immunodeficiency	34 (29%)	19 (16%)	10 (9%)	6 (5%)	1 (1%)
С иммунодефицитом без вторичных заболеваний / With immunodeficiency without secondary diseases	17 (15%)	3 (2%)	1 (1%)	–	–
С иммунодефицитом в стадии вторичных заболеваний / With immunodeficiency at the stage of secondary diseases	24 (21%)	1 (1%)	–	–	–

легкого на 1/2–2/3 — у 34 (29%) и тотальный коллапс легкого — у 16 пациентов (14%). Следует отметить, что в части случаев пневмоторакс развивался у лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, — 46 больных (39%), из них 25 случаев с микст-инфекцией: сочетание НКВИ с пневмоцистной пневмонией — 13 случаев (11%), с туберкулезом — 12 случаев (10%).

Согласно международной классификации возрастов Всемирной организации здравоохранения от 2022 г., пациенты распределились следующим образом (табл. 1).

У пациентов с иммунодефицитом, как при наличии вторичных заболеваний, так и при их отсутствии, пневмоторакс также встречался наиболее часто в молодом возрасте (табл. 2).

По данным проведенных наблюдений, частота возникновения пневмоторакса как ос-

ложнения НКВИ не коррелировала с объемом поражения легочной ткани (табл. 3).

Течение болезни, факт возникновения пневмоторакса, а также динамика его течения осложнялись различными сопутствующими заболеваниями. Так, сердечно-сосудистая патология как отягчающий фактор (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, не корригируемая медикаментозно гипертоническая болезнь, перенесенные острый инфаркт миокарда, кардиомиопатия) встречалась у 25 пациентов (21%), патология дыхательной системы (бронхоэктатическая болезнь, буллезная эмфизема, хронический бронхит курильщика, хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический фиброз) — у 21 (18%), хронические заболевания печени (хронический вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени) — у 12 (10%),

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от объема поражения легочной ткани

Table 3

Distribution of patients according to the extent of lung tissue involvement

Характеристика поражения легочной ткани / Characteristics of lung tissue damage	Нет поражения легочной ткани (КТ/Rg-0) / No lung tissue involvement (CT/Rg-0)	Инфильтративные изменения легочной паренхимы 0–25% (КТ/Rg-1) / Infiltrative changes in the pulmonary parenchyma 0–25% (CT/Rg-1)	Инфильтративные изменения легочной паренхимы 25–50% (КТ/Rg-2) / Infiltrative changes in the pulmonary parenchyma 25–50% (CT/Rg-2)	Инфильтративные изменения легочной паренхимы 50–75% (КТ/Rg-3) / Infiltrative changes in the pulmonary parenchyma 50–75% (CT/Rg-3)	Инфильтративные изменения легочной паренхимы 75–100% («опеченение» легкого — КТ/Rg-4) / Infiltrative changes in the pulmonary parenchyma 75–100% (“hepatization” of the lung — CT/Rg-4)
Количество пациентов / Number of patients	23 (20%)	24 (21%)	27 (23%)	32 (28%)	10 (8%)

онкология (рак молочной железы, рак мочевого пузыря, острый лимфобластный лейкоз) — у 3 больных (3%), эндокринологические нарушения (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит) — у 6 пациентов (5%).

В части случаев (34 пациента) пневмоторакс явился следствием абсцедирующей пневмонии и гангрены легкого и сочетался с пиотораксом. У 12 пациентов клинически и инструментально (после выполнения фиброbronхоскопии с санацией трахеобронхиального дерева) было обнаружено формирование бронхоплеврального свища, решетчатого легкого.

Ведущими клиническими симптомами были появление или усиление одышки, нарастающее ощущение нехватки воздуха вплоть до невозможности осуществить вдох, боль на стороне поражения, появление гнойной мокроты.

При появлении вышеперечисленных признаков выполнялась рентгенография грудной клетки, как наиболее быстрый и доступный метод диагностики, в дальнейшем — компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: для динамики течения процесса и оценки состояния легочной ткани. В 18 случаях пневмоторакс диагностирован по результатам КТ при отсутствии жалоб со стороны больного: в 12 случаях — апикальный пневмоторакс, в 3 случаях — пневмоторакс до 1/4, в 2 случаях — до 1/3, в 1 случае было зафиксировано коллабирование легкого до 1/2. В последних 4 случаях больные страдали ВИЧ-инфекцией и туберкулезом и клинически были адаптированы к дыхательной недостаточности. Помимо рентгенологиче-

ских данных учитывались показатели коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ), D-димер), выраженность воспалительного ответа оценивалась по показателям клинического анализа крови (лейкоциты и лейкоцитарная формула), биохимического анализа крови (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ферритин).

Обращало на себя внимание отсутствие типичной для НКВИ лейкопении, гиперкоагуляции (ПТИ $\leq 70\%$ в 85% случаев). При этом уровень D-димера оказывался стабильно повышен: при норме до 400 мкг/мл — 12 случаев (10%), 400–1000 мкг/мл — 38 случаев (33%), 1000–1500 мкг/мл — 42 случая (36%), свыше 1500 мкг/мл — 24 случая (21%). Повышенный уровень ИЛ-6 (норма до 10 пг/мл) также отмечался у больных с НКВИ, осложненной пневмотораксом: до 10 пг/мл — 42 случая (37%), 10–100 — 29 случаев (25%), 100–200 пг/мл — 19 случаев (16%), 200–300 пг/мл — 14 случаев (12%), свыше 300 пг/мл — 12 случаев (10%). Повышение уровня ИЛ-6 свыше 300 пг/мл изначально трактовалось как прогностически неблагоприятный признак.

Основным методом лечения было классическое дренирование плевральной полости по Бюлау. В части случаев (10%) проводились консервативное лечение и динамическое наблюдение (лабораторно-инструментальный мониторинг) в связи с наличием апикального пневмоторакса без клинически значимых проявлений дыхательной недостаточности, самостоятельно ликвидировавшегося в течение 2–3 суток. 38 больных, которым ранее было выполнено дренирование плевральной полости по Бюлау, были переведены с пас-

сивной на активную аспирацию в связи с отсутствием положительной динамики: не купирующийся пневмоторакс вследствие замедленного расправления легочной ткани — 18 случаев (16%), формирование пиопневмоторакса — 9 случаев (8%), формирование бронхоплеврального свища — 11 случаев (10%). Помимо подключения аппарата активного дренирования выполнялась эндоскопическая обтурация задействованного бронха — в 2 случаях при формировании свища. Часть больных (34 случая — 29%) переводилась в другие стационары (отделение гнойной торакальной хирургии) с целью оказания специализированной помощи (выполнение эмпиемэктомии, декорткации легкого) с последующим возвратом. На кислородной поддержке до момента возникновения пневмоторакса находились 35 больных (30%). После возникновения пневмоторакса кислородная поддержка потребовалась еще 19 пациентам (16%). Больных, находящихся на момент возникновения пневмоторакса на ИВЛ, — 18 случаев (15%). Больные, потребовавшие по тяжести состояния перевода на ИВЛ, — 13 случаев (11%).

С благоприятным исходом продолжили лечение основного заболевания 84 пациента (72%), летальный исход зарегистрирован у 32 больных, что составило 28% (табл. 4).

Основной причиной перевода в другие стационары явилось ухудшение преморбидного фона: прогрессирование хронический сердечной недостаточности, острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, необходимость специализированного лечения, долечивание в условиях противотуберкулезного стационара.

Причиной смерти в 16 случаях (50%) стала НКВИ, в 13 случаях (41%) — ВИЧ-инфекция, в 2 случаях (6%) — массивная тромбоэмболия легочной артерии, обусловленная

тяжелым течением НКВИ, в 1 случае (3%) — острый инфаркт миокарда. Летальных случаев, обусловленных дефектами оказания медицинской помощи, зарегистрировано не было. Прогностически неблагоприятное течение было зарегистрировано у больных с ВИЧ-инфекцией в анамнезе и текущей ПЦП или туберкулезом, так как течение заболевания осложнялось выраженным иммунодефицитом, ограничением назначения лекарственных средств из-за недопустимости тех или иных комбинаций препаратов. Тактика лечения данной когорты больных отличалась по срокам (длительность стояния дренажей в данном случае составляла минимально 9 дней) и зависела от старта антиретровирусной терапии (АРВТ) у больных, наличия синдрома реконституции. Больные с подавленной вирусной нагрузкой (менее 40 копий) переносили осложнение коронавирусной инфекции в виде пневмоторакса легче, наличие иммунодефицита практически не сказывалось на течении заболевания, дренаж удалялся на 3–4-е сутки по факту расправления легкого после контрольного перекрытия дренажа на 1-е сутки и рентгенологического контроля на фоне перекрытого дренажа. Больные с высокой вирусной нагрузкой, не принимавшие ранее или самовольно прервавшие АРВТ, часто имели осложнения в виде бронхоплевральных свищей и пиопневмоторакса. Легкое после расправления имело тенденцию к «схлопыванию», формированию ателектазов. У 5 пациентов наблюдалось появление тромбоэмболий легочных артерий мелкого калибра. У 2 пациентов имел место рецидивирующий пневмоторакс, потребовавший повторного дренирования. У больных данной категории отмечалась нарастающая дыхательная недостаточность, в посевах отделяемого из плевральной полости

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от исхода заболевания

Table 4

Distribution of patients by disease outcome

Итог лечения / The result of treatment	Абсолютное значение / Absolute value	Доля, % / Share, %
Выписка / Release	43	37
Перевод в другие стационары / Transfer to other hospitals	25	21
Перевод в реабилитационные центры / Transfer to rehabilitation centers	16	14
Летальный исход / Lethal outcome	32	28

и мокроты присутствовала полирезистентная флора (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) с устойчивостью к меропенему, ванкомицину и колистину. У больных с туберкулезным поражением легких требовалось неоднократное редренирование ввиду необходимости длительной санации плевральных полостей, и формирования множественных свищей и выраженного спаечного процесса в плевральной полости, что приводило к постепенному развитию отграниченных «множественных» пневмотораксов.

Оптимальным лечебным методом в случае обнаружения пневмоторакса у больного, страдающего НКВИ, является дренирование плевральной полости по Бюлау. Ввиду развития фиброзирующего альвеолита и формирования «решетчатого» легкого чаще, чем при обычном спонтанном пневмотораксе, требуется подключение аппарата активного дренирования. Также с целью ликвидации пневмоторакса в некоторых случаях возможно применение плевродеза (при замедленном расправлении легкого и сочетании с длительно текущим гидротораксом). Значительно отягощает течение и лечебный процесс наличие у больного ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций. В данном случае основное внимание уделяется медикаментозному лечению, адекватной санации плевральных полостей, раннему старту АРВТ, на фоне которых происходит более быстрое купирование пневмоторакса за счет подключения естественного иммунитета. Корреляция между стартом АРВТ и ликвидацией пневмо-/пиопневмоторакса, развившихся на фоне НКВИ, требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие коморбидного фона, пневмоторакс чаще возникает у лиц молодого возраста, при этом четкой корреляции между тяжестью поражения легочной паренхимы и развитием пневмоторакса нет. При развитии коронавирусной инфекции на фоне иммунодефицитного состояния пневмоторакс приобретает затяжное течение. Тактика лечения газового синдрома при новой коронавирусной инфекции мало отличается от классической при отсутствии отягчающих факторов, при наличии иммунодефицита направлена на усиление иммунитета, лечение вторичных заболеваний и проведение адекватного дренирования и санации плевральных полостей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Сушко А.А. Хирургия спонтанного пневмоторакса. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2005;4:25–28.
2. Аникин Д.А., Демко И.В., Мамаева М.Г. и др. Клинический случай течения муковисцидоза, осложненного АА-амилоидозом, у взрослого пациента. Практическая пульмонология. 2024;1:40–44.
3. Humair G., Daccord C., Lazor R. Spontaneous pneumothorax: new concepts and current management. Revue Medicale Suisse. 2023;19(850):2146–2152.
4. Farronato A., Travaglia C., Ravasin A. et al. Patients with coronavirus disease 2019 and spontaneous pneumothorax: a propensity-matched, multicentre case-control study. Interdisciplinary Cardiovascular Thoracic Surgery. 2025;40(5):70–76.
5. Arellano G., Constantino J.M., Reyes J.M. et al. Spontaneous pneumomediastinum. A review with an illustrative case report. Acta Médica Grupo Ángeles. 2017;15(4):287–295.

6. Бродская О.Н. Спонтанный пневмоторакс. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006;4:53–55.
7. Шевченко Ю.Л., Аблицов Ю.А., Василашко В.И. и др. Влияние срока выполнения оперативных вмешательств по профилактике рецидивов первичного спонтанного пневмоторакса на течение раннего послеоперационного периода и отдаленные результаты. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2015;10(2):36–41.
8. How C.H., Hsu H.H., Chen J.S. Chemical pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Journal of the Formosan Medical Association. 2013;112(12):749–755.
9. Михеев А.В. Этиология первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы). Земский Врач. 2015;4(28):14–19.
10. Fujita K., Iwata T., Kanai O. et al. Clinical features of pneumothorax associated with COVID-19: A retrospective analysis of two centres. Respiratory Investigation. 2024;62(1):137–141.
11. Miró Ò., Llorens P., Jiménez S. et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. Chest. 2021;159(3):1241–1255.
12. Martinelli A.W., Ingle T., Newman J. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. European Respiratory Journal. 2020;56(5):1–10.
13. Song M.J., Kang M., Song K.H. et al. Comparison of the risk of pneumothorax in COVID-19 and seasonal influenza. Scientific Reports. 2024;14(1):21077.
14. Murawska Baptista A., Sinclair De Frías J., Singh T. et al. Pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in hospitalized COVID-19 patients: incidence, clinical characteristics, and outcomes. Expert Review of Respiratory Medicine. 2023;7(8):727–733.
15. Rawal P., Shrestha S.M., Gurung A. et al. Pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as respiratory complications of COVID-19. Journal of Nepal Health Research Council. 2024;21(3):428–438.
16. McGuinness G., Zhan C., Rosenberg N. et al. Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation. Radiology. 2020;297(2):252–262.
17. Belletti A., Landoni G., Zangrillo A. Pneumothorax and barotrauma in invasively ventilated patients with COVID-19. Respiratory Medicine. 2021;187:3642–3651.
18. Swain S.K., Behera I.C., Das S.R. Incidence of subcutaneous emphysema in the head, neck and thoracic region of intubated COVID-19 patients: our experiences. International Journal of Current Research and Review. 2021;13:19–24.
19. Marwah V., Choudhary R., Peter D., Bhati G. COVID-19 ARDS-related pneumomediastinum and pneumothorax. Medical Journal Armed Forces India. 2021;77(2):515–516.
20. Chandna S., Raj K., Agrawal A. et al. Prevalence and patient risk factors for pneumothorax in COVID-19 and in influenza pneumonia: a nationwide comparative analysis. Journal of Thoracic Disease. 2024;16(6):3593–3605.
21. Özgl M., Gülçek I., Ağar M., Ulutaş H. Pneumothorax as a Poor Prognostic Indicator in COVID-19 in Turkey: A Propensity Score Matching Analysis. Nigerian Journal of Clinical Practice. 2024;27(8):958–964.
22. Taha M., Elahi M., Wahby K., Samavati L. Incidence and risk factors of COVID-19 associated pneumothorax. Public Library of Science ONE. 2022;17(8):1–12.
23. Marwah V., Choudhary R., Peter D., Bhati G. COVID-19 ARDS-related pneumomediastinum and pneumothorax. Medical Journal Armed Forces India. 2021;77(2):515–516.
24. Nasrullah A., Quazi M.A., Virk S. et al. Impact of pneumothorax on mortality, morbidity, and hospital resource utilization in COVID-19 patients: a propensity matched analysis of nationwide inpatient sample database. BMC Pulmonary Medicine. 2024;24(1):371–382.
25. Thombare B.D., Jain S.K. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum and pneumothorax in COVID-19 pneumonia-independent prognostic factors. Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2024;40(1):64–67.

REFERENCES

1. Sushko A.A. Surgery of Spontaneous Pneumothorax. Journal of Grodno State Medical University. 2005;4:25–28. (In Russian).
2. Anikin D.A., Demko I.V., Mamaeva M.G., et al. A clinical case of cystic fibrosis complicated by AA amyloidosis in an adult patient. Practical Pulmonology. 2024;1:40–44. (In Russian).
3. Humair G., Daccord C., Lazor R. Spontaneous pneumothorax: new concepts and current management. Revue Medicale Suisse. 2023;19(850):2146–2152.
4. Farronato A., Travaglia C., Ravasin A. et al. Patients with coronavirus disease 2019 and spontaneous pneumothorax: a propensity-matched, multicentre case-control study. Interdisciplinary Cardiovascular Thoracic Surgery. 2025;40(5):70–76.
5. Arellano G., Constantino J.M., Reyes J.M. et al. Spontaneous pneumomediastinum. A review with an illustrative case report. Acta Médica Grupo Ángeles. 2017;15(4):287–295.
6. Brodskaya O.N. Spontaneous Pneumothorax. Atmosphere. Pulmonology and Allergology. 2006;4:53–55. (In Russian).
7. Shevchenko Yu.L., Ablitsov Yu.A., Vasilashko V.I. et al. The influence of the timing of surgical interven-

- tions for the prevention of recurrent primary spontaneous pneumothorax on the course of the early post-operative period and long-term outcomes. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical-Surgical Center*. 2015;10(2):36–41. (In Russian).
8. How C.H., Hsu H.H., Chen J.S. Chemical pleurodesis for spontaneous pneumothorax. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013;112(12):749–755.
 9. Mikheev A.V. Etiology of primary spontaneous pneumothorax (literature review). *Zemsky Vrach*. 2015;4(28):14–19. (In Russian).
 10. Fujita K., Iwata T., Kanai O. et al. Clinical features of pneumothorax associated with COVID-19: A retrospective analysis of two centres. *Respiratory Investigation*. 2024;62(1):137–141.
 11. Miró Ò., Llorens P., Jiménez S. et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest*. 2021;159(3):1241–1255.
 12. Martinelli A.W., Ingle T., Newman J. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5):1–10.
 13. Song M.J., Kang M., Song K.H. et al. Comparison of the risk of pneumothorax in COVID-19 and seasonal influenza. *Scientific Reports*. 2024;14(1):21077.
 14. Murawska Baptista A., Sinclair De Friás J., Singh T. et al. Pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in hospitalized COVID-19 patients: incidence, clinical characteristics, and outcomes. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2023;7(8):727–733.
 15. Rawal P., Shrestha S.M., Gurung A. et al. Pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as respiratory complications of COVID-19. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2024;21(3):428–438.
 16. McGuinness G., Zhan C., Rosenberg N. et al. Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation. *Radiology*. 2020;297(2):252–262.
 17. Belletti A., Landoni G., Zangrillo A. Pneumothorax and barotrauma in invasively ventilated patients with COVID-19. *Respiratory Medicine*. 2021;187:3642–3651.
 18. Swain S.K., Behera I.C., Das S.R. Incidence of subcutaneous emphysema in the head, neck and thoracic region of intubated COVID-19 patients: our experiences. *International Journal of Current Research and Review*. 2021;13:19–24.
 19. Marwah V., Choudhary R., Peter D., Bhati G. COVID-19 ARDS-related pneumomediastinum and pneumothorax. *Medical Journal Armed Forces India*. 2021;77(2):515–516.
 20. Chandna S., Raj K., Agrawal A. et al. Prevalence and patient risk factors for pneumothorax in COVID-19 and in influenza pneumonia: a nationwide comparative analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 2024;16(6):3593–3605.
 21. Özgl M., Gülçek I., Ağar M., Ulutaş H. Pneumothorax as a Poor Prognostic Indicator in COVID-19 in Turkey: A Propensity Score Matching Analysis. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2024;27(8):958–964.
 22. Taha M., Elahi M., Wahby K., Samavati L. Incidence and risk factors of COVID-19 associated pneumothorax. *Public Library of Science ONE*. 2022;17(8):1–12.
 23. Marwah V., Choudhary R., Peter D., Bhati G. COVID-19 ARDS-related pneumomediastinum and pneumothorax. *Medical Journal Armed Forces India*. 2021;77(2):515–516.
 24. Nasrullah A., Quazi M.A., Virk S. et al. Impact of pneumothorax on mortality, morbidity, and hospital resource utilization in COVID-19 patients: a propensity matched analysis of nationwide inpatient sample database. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):371–382.
 25. Thombare B.D., Jain S.K. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum and pneumothorax in COVID-19 pneumonia-independent prognostic factors. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;40(1):64–67.

УДК 616.131-005.755-085+614.258+616.127-005.8
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.86.52.012>

ОСТРОЕ СОСТОЯНИЕ В КАРДИОЛОГИИ. РАБОТА МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОМАНДЫ

© Николай Николаевич Золотухин^{1, 2}, Инна Геннадьевна Федорова¹

¹ Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации, 123060, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, Российская Федерация

² Московский государственный университет пищевых производств, 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11, Российская Федерация

Контактная информация: Николай Николаевич Золотухин — главный врач-терапевт ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД РФ»; доцент кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств». E-mail: znn1971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4082-4656>; SPIN: 4958-0269

Для цитирования: Золотухин Н.Н., Федорова И.Г. Острое состояние в кардиологии. Работа мультидисциплинарной команды. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):157–163. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.86.52.012>.

Поступила: 18.07.2025

Одобрена: 20.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. При остром коронарном синдроме (ОКС) риск внезапной смерти особенно высок в остром периоде — в первые 24 часа заболевания. В этот период вероятность летального исхода может достигать 40%. Риск летального исхода от ТЭЛА также достаточно значительный, особенно при обширной эмболии или отсутствии своевременной помощи, и может достигать 30–50%. Однако при адекватном и своевременном лечении риск летального исхода снижается до 8–10%. Принцип мультидисциплинарного подхода к диагностике с участием специалистов различного профиля позволяет всесторонне оценить состояние пациента и разработать наиболее эффективную тактику лечения. Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел России (ГКГ) — ведущее учреждение здравоохранения МВД РФ для оказания специализированной медицинской помощи при urgentных состояниях — активно применяет такой подход в своей практике. В данной статье представлен клинический случай массивной субтотальной ТЭЛА у сотрудника МВД в отделении реанимации и интенсивной терапии и специализированном кардиологическом отделении с использованием современных лабораторных и инструментальных методик, комплексным подходом мультидисциплинарной команды, состоящей из кардиологов, хирургов, рентгенхирургов и реаниматологов. Благодаря слаженному алгоритму действий специалистов при ТЭЛА у сотрудника МВД в оптимальный срок исключены фатальные осложнения, предотвращен возможный летальный исход и оптимально использованы лечебно-диагностические возможности ГКГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мультидисциплинарная команда, тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром, КТ-пульмонография, тромболизис, имплантация кава-фильтра, сотрудник Министерства внутренних дел

ACUTE CONDITION IN CARDIOLOGY. WORK OF A MULTIDISCIPLINARY TEAM

© Nikolay N. Zolotukhin^{1, 2}, Inna G. Fedorova¹

¹ Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation, 35 Narodnogo Opolcheniya str., Moscow, 123060, Russian Federation

² Moscow State University of Food Production, 11 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125080, Russian Federation

Contact information: Nikolay N. Zolotukhin — Chief Physician, Therapist, Federal State Healthcare Institution “Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation”; Associate Professor, Department of Therapy with a Course in Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuous Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Moscow State University of Food Production”. E-mail: znn1971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4082-4656>; SPIN: 4958-0269

For citation: Zolotukhin N.N., Fedorova I.G. Acute condition in cardiology. Work of a multidisciplinary team. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):157–163. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.86.52.012>.

Received: 18.07.2025

Revised: 20.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. According to official data from Rosstat, diseases of the circulatory system occupy the first place in the structure of the population in the Russian Federation. The leading role among acute diseases of the cardiovascular system is occupied by acute coronary syndrome (ACS) and pulmonary embolism (PE). In ACS, the risk of sudden death is high, especially in the acute period, in the first 24 hours of the disease, when mortality can reach 40% of cases. The risk of sudden death from PE is very high, especially with extensive embolism or lack of timely assistance, and can reach 30–50%. However, with adequate and timely treatment, the risk of death is reduced to 8–10%. The principle of a multidisciplinary approach to the treatment of patients with an acute cardiac condition is rapid diagnosis and treatment of the patient, using an integrated approach with the participation of various specialists. The Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Russia is the leading healthcare institution of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the provision of specialized medical care in urgent conditions by a multidisciplinary team of specialists of various profiles. This paper presents a clinical case of massive subtotal pulmonary embolism in an employee of the Ministry of Internal Affairs in the intensive care unit and specialized cardiology department using modern laboratory and instrumental techniques, an integrated approach of a multidisciplinary team consisting of cardiologists, surgeons, X-ray surgeons and resuscitators. Thanks to the well-coordinated algorithm of actions of specialists in the employee of the Ministry of Internal Affairs, it was possible to exclude possible complications, prevent a possible fatal outcome and optimally use the treatment and diagnostic capabilities.

KEYWORDS: multidisciplinary team, pulmonary embolism, acute coronary syndrome, CT pulmonography, thrombolysis, cava filter implantation, employee of the Ministry of Internal Affairs

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени лечение острых кардиологических состояний остается сложной клинической задачей в связи с высокой летальностью. В России регистрируют около 80 тыс. случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) ежегодно, а случаев острого коронарного синдрома (ОКС) — 520 тыс. [1]. Острое состояние в кардиологии также является причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения, в том числе сотрудников органов внутренних дел (сотрудники МВД) [2–6]. Ведущую роль среди urgentных состояний сердечно-сосудистой системы занимают ОКС и ТЭЛА. Работа врачей в составе мультидисциплинарной команды позволяет значительно улучшить ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с ТЭЛА. Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел России (ГКГ) является ведущим учреждением здравоохра-

нения Министерства внутренних дел (МВД) Российской Федерации (РФ) для оказания специализированной медицинской помощи, в клиническую практику которого внедрен мультидисциплинарный подход диагностики и лечения urgentных состояний, в том числе ТЭЛА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сотрудник полиции К., 49 лет, находился на обследовании и лечении в 1-м кардиологическом отделении ГКГ с 14.04.2025 по 15.05.2025 г. (в 1-м отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКГ с 14.04.2025 по 21.04.2025 г.)

Диагноз основной: тромбоз глубоких вен левой нижней конечности на уровне левой подколенной вены, без флотации. Флотирующий тромб глубоких вен левой нижней конечности на уровне нижней трети бедра от 30.04.2025 г. Осложнение: массивная субто-

тальная двусторонняя тромбоземболия легочной артерии от 13.04.25 г. Острое легочное сердце от 14.04.25 г. Инфаркт-пневмония в нижней доле левого легкого. Дыхательная недостаточность II степени. Пульсирующая гематома правой паховой области. Лимфорея правой паховой области. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, достигнуто целевое артериальное давление (АД), риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 3. Дислипидемия. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле расчета клиренса креатинина СКД-ЕПІ): 85 мл/мин/1,73 м². Очаговый поверхностный гастрит, ремиссия. Кисты левой почки. Астенические реакции. Коронароангиография (КАГ) от 14.04.25 г. Тромбозис с помощью алтеплазы от 14.04.25 г. Вскрытие пульсирующей гематомы правой паховой области, ревизия правой паховой области, ушивание дефекта правой общей бедренной артерии от 17.04.2025 г. Гематома забрюшинного пространства справа от 24.05.25 г. Установка кава-фильтра ALN FJ. НООК в инфраренальный отдел нижней полой вены от 30.04.2025 г.

Жалобы на выраженную одышку, тяжесть за грудиной. Со слов пациента: одышка, тяжесть за грудиной — с 13 апреля 2025 г., с периодическим стиханием симптомов. В связи с сохраняющимися жалобами обратился в приемное отделение ГКГ 14.04.25 г. Мультидисциплинарной командой проведена быстрая оценка состояния пациента, чтобы определить тяжесть ТЭЛА и выбрать оптимальную тактику лечения. Пациент экстренно госпитализирован в 1-е ОРИТ ГКГ. Объективное состояние тяжелое. Кожные покровы обычной окраски, бледные, цианоз губ. Частота дыхания — 19 в минуту. Насыщение крови кислородом 97% на увлажненном О₂. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 130 уд./мин; АД — 90/50 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное, дизурии нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. При поступлении наблюдалось повышение уровней D-димера до 19 800 мкг/л, по ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 130 уд./мин, неспецифические изменения сегмента ST по передней стенке левого желудочка (ЛЖ). Дальнейшая координация лечения сформирована благо-

даря слаженной работе специалистов разных профилей (кардиолог, реаниматолог, хирург, рентгенэндоваскулярный хирург). Проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей — УЗ-признаки тромбоза глубоких вен левой нижней конечности. Для исключения ТЭЛА проведена КТ-пульмонография: КТ-картина субтотальной двусторонней ТЭЛА с обеих сторон с поражением практически всех долевого и сегментарного ветвей, в том числе крупный седловидный тромб в зоне бифуркации с признаками инфаркт-пневмонии в нижней доле левого легкого. За период наблюдения отмечалась нестабильность гемодинамики, снижение насыщения крови кислородом (сатурация) до 85–87%. На фоне проводимой терапии вазопрессорами (норадреналином 0,2–0,17 мкг/кг в минуту) относительная стабилизация АД до 110/70 мм рт.ст. Пульс 105–110 уд./мин. Учитывая тяжесть состояния больного, высокий риск основного заболевания, отсутствие поражения коронарных артерий, диагностированную субтотальную двустороннюю ТЭЛА с признаками инфаркт-пневмонии, проведена реперфузионная терапия: системный тромбозис препаратом Ревелиза (алтеплаза) в дозе 100 мг в 2-часовом режиме. Иницирована антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия в дозе 0,8 мл подкожно 2 раза в день. 21.04.2025 г. переведен в кардиологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения. По УЗИ артерий подвздошно-бедренного сегмента справа от 14.04.25 г. гематом не выявлено, в динамике от 16.04.25 г. — УЗ-признаки пульсирующей гематомы справа, от 17.04.25 г. — сохраняется дефект в артерии, пульсирующая гематома справа. В связи с необходимостью продолжения антикоагулянтной терапии, проведены ревизия правой паховой области, ушивание дефекта бедренной артерии справа. По УЗИ вен нижних конечностей 30.04.25 г.: УЗ-признаки флоттирующего тромбоза в подколенной вене (ПКВ) с переходом на подкожную большую вену (ПБВ) до уровня нижней трети бедра левой нижней конечности. В экстренном порядке осмотрен сосудистым хирургом, проведена имплантация кава-фильтра в систему нижней полой вены по жизненным показаниям 30.04.25 г. УЗ-признаки посттромбофлебитической болезни (ПТФБ) одной из задних большеберцовых вен (ЗББВ) слева. По данным проведенного КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства при выписке: лизирующаяся гематома забрюшинного пространства справа с выраженной

положительной динамикой. Учитывая сложности при заборе крови (сворачивается в пробирке), признаки флотирующего тромбоза, решено провести смену антикоагулянтной терапии: отмена эноксапарина натрия, назначен апиксабан (эликвис) 5 мг по 2 таблетки 2 раза в день в течение 7 дней, с последующим переходом на 5 мг по 1 таблетке 2 раза в день на длительный срок.

Результаты исследований. Общий анализ крови в динамике представлен на рис. 1. По данным оценки показателей периферической крови отмечался лейкоцитоз, повышение тромбоцитов и резкое повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) от 6 до 42 мм/ч.

Биохимический анализ крови 21.04.2025 г.: Na — 134 (136–146 ммоль/л), K — 3,7 (3,5–5,5 ммоль/л), креатинин — 83 (53–115 мкмоль/л), мочеви́на — 4,57 (2,5–8,3 ммоль/л), глюкоза — 5,50 (3,5–6,10 ммоль/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 25,9 (10–40 Ед/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 50,8 (10–40 Ед/л), общий белок — 58,2 г/л, альбумин — 32,8 г/л, СРБ — 180,6 мг/л (0–5). Биохимический анализ крови 6.05.2025 г.: Na — 142,9 ммоль/л, K — 4,36 ммоль/л, креатинин — 90,5 мкмоль/л, мочеви́на — 4,85 ммоль/л, АСТ — 23,2 Ед/л, АЛТ — 57,4 Ед/л, общий белок — 66,9 г/л, общий билирубин — 9,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 2,42 мкмоль/л, непрямой би-

лирубин — 6,78 мкмоль/л, СРБ — 3,14 мг/л (0,0–5,0).

Показатели коагулограммы представлены на рисунке 2. При оценке показателей свертываемости крови выявлено умеренное снижение протромбинового индекса, повышение антитромбина III и резкое увеличение D-димера до 19 800 мкг/л на этапе начальной диагностики.

Электрокардиография (ЭКГ) от 14.04.2025 г.: регистрируется синусовая тахикардия с ЧСС 133 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Неспецифическая депрессия сегментов ST. Депрессия ST в отведениях I, II, aVF, V₄–V₆. ЭКГ от 1.05.2025 г.: синусовый ритм, ЧСС 61 в минуту. Q–T 0,44, зубец T в AVF, V₂ положительные, уменьшение глубины зубца T в III отведении.

КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 14.04.2025 г.: КТ-картина субтотальной двусторонней ТЭЛА — с признаками инфаркт-пневмонии. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием 21.04.2025 г. КТ-картина двусторонней ТЭЛА, положительная динамика при сравнении с КТ от 14.04.2025 г. Инфаркт-пневмония слева. Дистелектаз справа. Гипостатические изменения в легких. Плотное жидкостное скопление в забрюшинном пространстве справа (гематома).

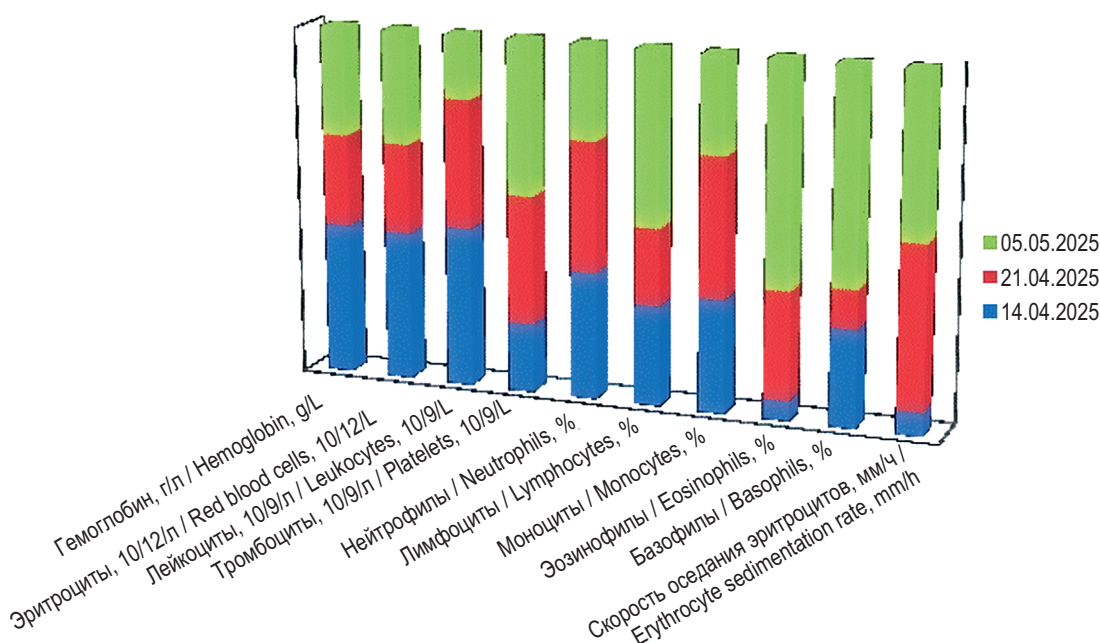


Рис. 1. Общий анализ крови пациента К. в динамике (рисунок авторов)

Fig. 1. General blood test of patient K. in dynamics (drawing by the authors)

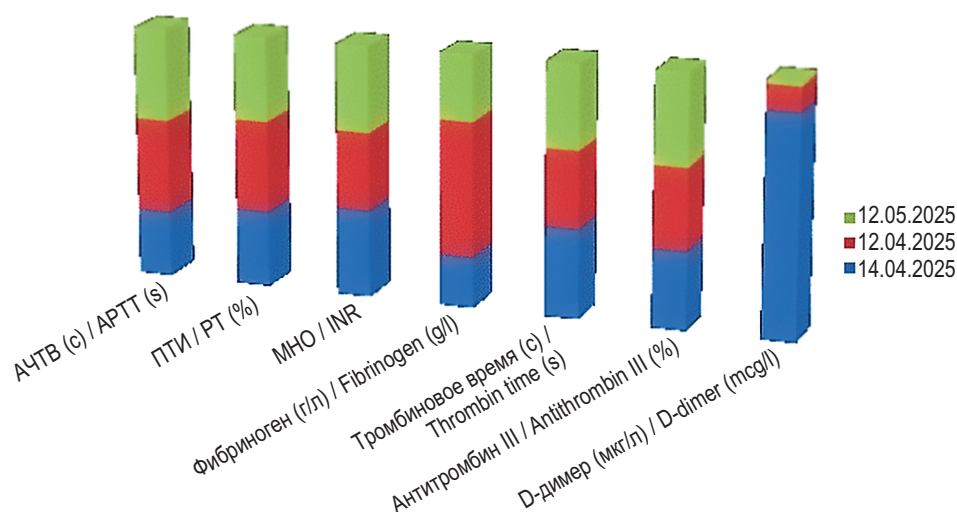


Рис. 2. Показатели свертываемости крови — коагулограмма пациента К. в динамике. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; ПТИ — протромбиновый индекс (рисунок авторов)

Fig. 2. Blood coagulation parameters — coagulogram of patient K. in dynamics. APTT — activated partial thromboplastin time; INR — international normalized ratio; PI — prothrombin index (drawing by the authors)

Эхо-кардиография (ЭхоКГ) от 14.04.2025 г.: фракция выброса ЛЖ 76%; глобальная сократительная функция ЛЖ не нарушена; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу 1,4 см; определяется парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; выраженная трабекулярность миокарда ЛЖ, преимущественно апикальных сегментов; масса миокарда ЛЖ 80 г/м²; гипертрофия миокарда левого желудочка не выявлена; размер левого предсердия 2,3 см. Аортальный клапан имеет три створки. Трансклапанный градиент давления пиковый 5 мм рт.ст. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация II степени. Диаметр правого желудочка на уровне базальных отделов 4,5 см — увеличен. Объем правого предсердия 80 мл — увеличен. Нижняя полая вена не расширена и спадается на вдохе более чем на 50%. Систолическое давление в легочной артерии 53 мм рт.ст. ЭхоКГ от 15.04.2025 г.: фракция выброса ЛЖ 65%; глобальная сократительная функция ЛЖ не нарушена; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу 1,3 см; выраженная трабекулярность миокарда ЛЖ, преимущественно апикальных сегментов; масса миокарда ЛЖ 103 г/м²; конечно-диастолический размер правого желудочка 3,2 см — не увеличен. Трикуспидальная регургитация I степени. Диаметр правого желудочка на уровне базальных отделов 3,2 см — не увеличен. Объем правого предсердия 52 мл — не

увеличен. Нижняя полая вена не расширена и спадается на вдохе более чем на 50%. Систолическое давление в легочной артерии 27 мм рт.ст.

УЗДГ вен нижних конечностей от 14.04.2025 г.: УЗ-признаки тромбоза глубоких вен левой нижней конечности. УЗИ вен нижних конечностей 30.04.25 г.: УЗ-признаки флотирующего тромбоза (в ПКВ с переходом на ПБВ до уровня нижней трети бедра) глубоких вен левой нижней конечности. УЗДГ вен нижних конечностей 7.05.25 г.: УЗ-признаков тромботических изменений на момент исследования не выявлено, УЗ-признаки ПТФБ одной из ЗББВ слева.

Операция 17.04.25 г.: вскрытие пульсирующей гематомы верхней трети правого бедра, ушивание дефекта правой общей бедренной артерии, дренирование раны. Операция 30.04.25 г.: установка кава-фильтра в инфраренальный отдел нижней полой вены. По интродьюсеру ниже отхождения правой почечной вены установлен кава-фильтр ALN FJ. NOOK. Контрольная кава-графия. Операция закончена без осложнений. Интродьюсер удален. Гемостаз, асептическая наклейка на место пункции.

Работа на базе ГКГ позволила уменьшить временной интервал от момента поступления больного с ТЭЛА в приемное отделение до начала системного тромболизиса. Эти мероприятия привели к значительному улучшению

ближайшего и отдаленного прогнозов пациента с ТЭЛА.

Пациент К., сотрудник МВД, 49 лет, с массивной субтотальной двусторонней ТЭЛА был выписан с улучшением для дальнейшего лечения и реабилитации в поликлинику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае была продемонстрирована эффективная работа мультидисциплинарного принципа, реализовать который удалось четкой согласованностью и скоординированностью действий. Своевременно установлен диагноз массивной субтотальной двусторонней ТЭЛА с развитием острого легочного сердца у сотрудника МВД, выявленной при КТ-ангиопульмонографии, восстановлена самостоятельная гемодинамика пациента при помощи системного тромболитика, проведенного на основании клинических проявлений и оценки результатов комплексной диагностики. Имплантация кава-фильтра в систему нижней полой вены по жизненным показаниям (флотирующий тромбоз глубоких вен левой нижней конечности), а также адекватный подбор антикоагулянтной терапии позволили выписать пациента с положительной динамикой лабораторных показателей свертывающей системы крови и отсутствием тромботических изменений по УЗИ вен нижних конечностей. Таким образом, своевременная слаженная работа мультидисциплинарной команды при острых кардиологических состояниях позволяет оптимизировать оказание специализированной помощи на госпитальном этапе, а также сократить сроки возвращения сотрудников МВД к профессиональной деятельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие

пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдульнов И.В., Вагизов И.И., Омеляненко А.С. Современная стратегия лечения острой тромбоэмболии легочной артерии. Практическая медицина. 2015;2(3):35–40.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023: 154–157.
3. Джорджия Р.К., Вагизов И.И., Стекольников Н.Ю. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения острой тромбоэмболии легочной артерии. Медицинский альманах. 2015;38(3):37–39.
4. Золотухин Н.Н., Погонченкова И.В., Рассулова М.А., Фесюн А.Д. Оценка показателей состояния организма у лиц опасных профессий. Вопросы восстановительной и спортивной медицины: сборник научных трудов. М.; 2018:16–20.
5. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008;28(3):370–372.
6. Медведев А.П., Дерябин Р.А., Немирова С.В. и др. Сравнительная оценка эффективности лечения больных тромбоэмболиями легочных артерий у лиц пожилого и старческого возраста. Клиническая медицина. 2016;94(7):544–548.

REFERENCES

1. Abdulnov I.V., Vagizov I.I., Omelyanenko A.S. Modern strategy for the treatment of acute pulmonary embolism. Practical Medicine. 2015;2(3):35–40. (In Russian).
2. Bubnova M.G., Aronov D.M. Cardiac rehabilitation: stages, principles and international classification of

- functioning. Moscow: GEOTAR-Media; 2023:154–157. (In Russian).
3. Dzhordzhikiya R.K., Vagizov I.I., Stekolshchikova N. Yu. et al. Actual issues of diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. Medical Almanac. 2015;38(3):37–39. (In Russian).
 4. Zolotukhin N.N., Pogonchenkova I.V., Rassulova M.A., Fesyun A.D. Assessment of body condition indicators in persons of hazardous professions. Issues of restorative and sports medicine: collection of scientific papers. Moscow; 2018:16–20. (In Russian).
 5. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008;28(3):370–372.
 6. Medvedev A.P., Deryabin R.A., Nemirova S.V. et al. Comparative assessment of the effectiveness of treatment of patients with pulmonary embolism in elderly and senile individuals. Clinical Medicine. 2016;94(7):544–548. (In Russian).

УДК 616.7-018.2-007.17-056.7-053.2+616.89-008.441.1
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.27.65.013>

КОМОРБИДНОСТЬ СИНДРОМА ЭЛЕРСА–ДАНЛОСА И ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© *Софья Кареновна Смирнова, Северин Вячеславович Гречаный*

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

Контактная информация: Софья Кареновна Смирнова — старший медицинский лаборант кафедры психиатрии и наркологии. E-mail: framachka@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2044-5620>; SPIN: 5542-8792

Для цитирования: Смирнова С.К., Гречаный С.В. Коморбидность синдрома Элерса–Данлоса и обсессивно-компульсивного расстройства: клинический случай. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):164–172. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.27.65.013>.

Поступила: 14.07.2025

Одобрена: 13.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Коморбидность синдрома Элерса–Данлоса с различными психиатрическими заболеваниями представляет собой актуальный научный вопрос. В частности, зарубежные авторы отмечают, что среди пациентов с данным заболеванием нередко встречаются больные обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Кроме того, научные данные подчеркивают влияние усталости (fatigue) на качество жизни пациентов с синдромом Элерса–Данлоса. Представленный клинический случай описывает пациента с сочетанием ОКР и синдрома Элерса–Данлоса на фоне так называемого широкого спектра фенотипа аутизма. При постановке диагноза проводилась дифференциальная диагностика с рекуррентной депрессией, расстройствами аутистического спектра, тревожно-депрессивным расстройством, ОКР и ананкастным расстройством личности, сопровождаемым астеническим синдромом. Подробный сбор детского и подросткового анамнеза, учет соматического анамнеза позволили расценить описываемые жалобы в рамках астенического и ананкастного круга, а также предположить ревматологическое состояние, в дальнейшем подтвержденное врачом-ревматологом. Назначенная психиатром терапия фокусировалась на обсессивно-компульсивной симптоматике, были назначены эсциталопрам и когнитивно-поведенческая терапия. На втором месте был поставлен астенический синдром, терапию которого осуществляли курсами нейрометаболических препаратов. Проводимые в течение полугода лечебные мероприятия привели к улучшению состояния и качества жизни. Пациент продолжает наблюдение у ревматолога и других соматических специалистов относительно сопутствующей патологии, а также продолжает психотерапию. Астенический фон традиционно рассматривался как фактор неблагоприятного течения психических расстройств, лечебной инкурабельности, поэтому выявление гетерономных симптомов, не укладывающихся в целостную картину того или иного психиатрического диагноза, является важной задачей практикующего клинициста. Вопрос коморбидности синдрома Элерса–Данлоса и различных психических заболеваний, в том числе ОКР, является малоизученным и требует дальнейшего исследования. Современные знания о ревматологической патологии (в данном случае синдроме Элерса–Данлоса) должны быть учтены при диагностике психических расстройств, что позволит целостно оценить состояние пациента, скорректировать медикаментозную терапию в правильном направлении и грамотно построить прогностическую и психообразовательную работу с пациентами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заболевания соединительной ткани, синдром Элерса–Данлоса, гипермобильность суставов, обсессивно-компульсивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство личности

COMORBIDITY OF EHLERS–DANLOS SYNDROME AND OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: CLINICAL CASE

© Sofya K. Smirnova, Severin V. Grechanyi

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

Contact information: Sofya K. Smirnova — senior medical laboratory assistant, Department of Psychiatry and Narcology. E-mail: framachka@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2044-5620>; SPIN: 5542-8792

For citation: Smirnova S.K., Grechanyi S.V. Comorbidity of Ehlers–Danlos syndrome and obsessive-compulsive disorder: clinical case. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):164–172. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.27.65.013>.

Received: 14.07.2025

Revised: 13.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Comorbidity of Ehlers–Danlos syndrome with various psychiatric disorders is a topical scientific issue. Some authors note that patients with this disorder often have obsessive-compulsive disorder (OCD). In addition, scientific data highlight the impact of fatigue on the quality of life of patients with Ehlers–Danlos syndrome. The presented clinical case describes a case of comorbidity of OCD and Ehlers–Danlos syndrome against the background of the so-called “broad spectrum autism phenotype”. Differential diagnostics were carried out with recurrent depression, ASD, anxiety-depressive disorder, OCD and anankastic personality disorder, accompanied by asthenic syndrome. A detailed collection of childhood and adolescent anamnesis, clinical attention to the somatic anamnesis allowed us to assess the described complaints within the asthenic and anankastic circle, and also to assume a rheumatological condition, which was later confirmed by a rheumatologist. The therapy prescribed by the psychiatrist focused on obsessive-compulsive symptoms, escitalopram and cognitive-behavioral therapy were prescribed. Asthenic syndrome was position as the second target, the therapy of which was carried out with courses of neurometabolic drugs. The therapeutic measures carried out for six months led to an improvement in the patient's condition and quality of life. The patient continues to be monitored by a rheumatologist and other somatic specialists regarding concomitant pathology, continues psychotherapy. Asthenic background has traditionally been considered as a factor in the unfavorable course of mental disorders and therapeutic incurability. Therefore, the identification of heteronomous symptoms that do not fit into the overall picture of a particular psychiatric diagnosis is an important task for a practicing clinician. The issue of comorbidity of Ehlers–Danlos syndrome and various mental illnesses, including OCD, is poorly understood and requires further research. Current knowledge of rheumatological pathology (in this case, Ehlers–Danlos syndrome) should be considered when diagnosing mental disorders, which allows for a holistic assessment of the patient's condition, correcting drug therapy, and competently constructing prognostic and psychoeducational work with patients.

KEYWORDS: connective tissue disorder, Ehlers–Danlos syndrome, joint hypermobility, obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive personality disorder

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Элерса–Данлоса (СЭД) представляет собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани, включающую 14 подтипов с различными вариантами клинической картины, в центре которой чаще всего, но не обязательно, находится гипермобильность суставов [1]. Принятая с 2017 года нозологическая единица «гипермобильный синдром» упразднена, вместо нее используется описание

«гипермобильный синдром Элерса–Данлоса» (hypermobile Ehlers–Danlos syndrome) [2]. Популяционная распространенность СЭД оценивается как 1 случай на 5000 человек, однако некоторые авторы предполагают, что из-за ограниченного количества статистических данных эти показатели могут быть занижены. Также существует мнение о том, что так называемые стертые формы остаются недодиагностированными, что тоже вносит свой вклад в популяционную оценку [3].

Клиническая картина СЭД весьма разнообразна: в основном встречаются жалобы на общую гипермобильность суставов, миофасциальную боль, кожные проявления в виде легкой травмируемости, повышенной эластичности и прочих [4]. В психиатрическом аспекте СЭД представляет интерес как состояние, сопровождаемое психологическими трудностями пациентов, связанными с их дезабилитацией, с симптоматикой астено-депрессивного круга (усталость, гипо- и дистимия), а также высокой коморбидностью с психическими заболеваниями [5]. Имеются данные о коморбидности СЭД с расстройствами аутистического спектра (РАС), нарушениями развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, нервной анорексией, тревожными расстройствами, аффективными расстройствами, шизофренией, а также с расстройствами личности, в частности пограничным и обсессивно-компульсивным расстройством (ОКС) [6]. Данные исследователей разнятся относительно преобладания тех или иных психических расстройств в данной группе, однако данные о высокой подверженности пациентов с СЭД этой группе нозологий статистически значимы. Отдельное положение на пересечении психиатрии и соматической медицины занимает симптом утомления (fatigue) как один из наиболее дезабилитирующих и влияющих на качество жизни [7, 8]. Согласно некоторым исследователям, этот симптом среди прочих может влиять на общее функционирование и состояние пациента больше, чем гипермобильность сама по себе [9].

Диагностика СЭД затруднена, данное заболевание рассматривается как диагноз исключения. Несмотря на достаточную изученность этого состояния среди прочих коллагенопатий, диагноз бывает поставить трудно в связи с его относительной редкостью и полиморфизмом клинической картины. Для этой ситуации уместна метафора «если слышите стук копыт, ищите лошадь, а не зебру» [10]. То есть клиницист в этой ситуации, как правило, думает о более часто встречающейся патологии в ущерб менее распространенному заболеванию, такому как СЭД.

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

В клинику за амбулаторной помощью обратился мужчина 22 лет, временно безработный. На момент осмотра свои жалобы описывал следующим образом: «невозможно уснуть из-за большого количества мыслей»; «не

хотелось бы жить вообще из-за постоянного чувства усталости, проблем со здоровьем, гнетущим физическим состоянием». Отмечал снижение сил и активности — «меньше читаю, рисую».

В психиатрическом аспекте больной предъявлял жалобы, по результатам дальнейшего осмотра квалифицированные как симптомы обсессивно-компульсивного круга. Говорил, что ненавидит «трогать грязные ручки, поручни в метро — когда приходится, использую по пять-шесть влажных салфеток, чтобы руки вымыть», «нужно почувствовать скрип, тогда кожа чистая». Также сообщил, что «не могу выйти на улицу, если одежда между собой не сочетается»; отмечая, что сам по себе процесс подбора цвета в одежде и в творчестве приносит удовольствие — «это самая приятная часть в рисовании, успокаивает» (больной серьезно занимается рисованием). Сообщил, что «любит уборку, наводить порядок». В тех случаях, если какое-то время живет с родителями, «правильно убраться не удастся, потому что это зона ответственности матери». Кроме того, выявились симптомы дерматилломании — «могу все лицо расковырять... если буду выдавливать прыщи, то не остановиться».

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Данных об отягощенной наследственности психическими заболеваниями нет. Родился в г. Хабаровск. От четвертой беременности, четвертый ребенок в семье. Перинатальный анамнез был осложнен психоэмоциональным стрессом у матери. При рождении была выявлена полидактилия, была проведена операция по удалению шестых пальцев на руках. Воспитывался, со слов больного, «в основном няней» до 11 лет. Семейные отношения между родителями, а также между братьями и сестрами оценивает как напряженные. Логопедическое дошкольное образовательное учреждение посещал с 3 лет — «ставили букву “р”». С детства отличался недостаточной откликаемостью на обращения, просьбы, если при этом был сильно чем-то увлечен. Например, никогда не отвечал, когда к нему обращались, если строил лего. Отмечалась склонность к фантазированию, лежа в кровати нередко сочинял сценарии сказок, ярко представляя их у себя в голове. В школу пошел с семи лет. Был малообщительным со сверстниками, недостаточно зрелым и серьезным в общении. Отмечалась склонность к языкам

(выучил английский, учил японский и польский) и математике. Однако больших высот в математике не достиг. С его слов, в этом виновата учительница, которая отбила «желание учиться высшей математике, потому что преподавала бессистемно». Из спортивных увлечений занимался акробатикой. Круг общения в основном был представлен небольшим количеством друзей, с которыми знакомился в интернете. Хотел поступать в медицинский университет, но «под давлением родителей» поступил в колледж на техническую профессию. После трех лет обучения ушел из колледжа из-за, с одной стороны, тревоги в связи с процессом обучения, с другой — из-за несоответствия требованиям к здоровью для данной профессии. После отчисления переехал в г. Санкт-Петербург, так как большинство его знакомых из Интернета жили здесь, попробовал «начать новую жизнь». На данный момент готовится к пересдаче ЕГЭ для поступления в медицинский университет. Временно вернулся в родной город и устроился на работу для подготовки к экзаменам.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В детском возрасте был часто болеющим ребенком. Несколько раз падал «с переломами кистей, в том числе лучевой кости». Страдал хроническим отитом, были жалобы на тиннит («звон в ушах»). Диагностированы астигматизм, гипермиотропия в скрытом виде, но долгое время очков не носил. С восьми лет поставлен диагноз хронического гастродуоденита. Описывалась гипермобильность в нескольких суставах (коленный, суставы пальцев). Ортопедом был выявлен гиперлордоз, получал физикальную терапию. В 2022 году, в возрасте 21 года, был пациентом ортодонта в связи остеоартритом верхнечелюстного сустава.

С детства также отмечалась рассеянность внимания. Например, с трудом мог отыскать необходимый предмет, находящийся среди других предметов (так называемая предметная слепота). Трудности в учебе связывал с низкой способностью к концентрации, например, на уроке «слышал все и сразу».

Считает себя больным с 16 лет, когда впервые возникли «подавленное состояние» и суицидальные мысли — «спал по 11–12 часов», «не хотел жить», «когда ложился спать, перед сном крутились навязчивые тревожные мысли о будущем, о жизни, о здоровье». Это совпало с ухудшением семейной ситуации

в связи с употреблением матерью алкоголя. Начал курить, чтобы сбросить эмоциональное напряжение. Раз 12 пытался бросить, но, с его слов, «было тяжело отказывать себе в своих привычках». В тот же период наблюдалась непреодолимая тяга к кофеинсодержащим напиткам. От их приема ощущал положительный эффект, купировались слабость и усталость. Мог выпить по 3–4 банки энергетического напитка за день. Тяжело переносил возникающие в колледже трудности, периоды подавленности нередко были затяжными, без просветлений между эпизодами. Постоянно пребывал в тревожном напряжении.

В ноябре 2023 года впервые обратился к психиатру в частную клинику с жалобами на проблемы с концентрацией внимания, усталость, сниженное настроение, навязчивые тревожные мысли о будущем и о здоровье. Беспокоил также звон в ушах. Отмечал хронические мышечные боли, боль в плечевом суставе. Состояние было расценено врачом-психиатром как «широкий спектр фенотипа аутизма» (broader autism phenotype). Был назначен флувоксамин в дозе 40 мг в течение четырех месяцев. Отмечалась нестойкая положительная динамика, немного купировались тревожные переживания. Одновременно проходил когнитивно-поведенческую терапию с психотерапевтом.

В связи с недостаточным эффектом лечебных мер в 2025 году обратился в клинику.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Психический статус при осмотре: в ясном сознании, правильно ориентирован в месте, времени, собственной личности. Одет аккуратно, со вкусом. Одежда подобрана по цвету. Зайдя в кабинет, вежливо поздоровался, аккуратно разложил вещи. При беседе с врачом проявляет инициативу, подробно раскрывает переживания, но зрительный контакт ограничен, нередко отводит взор. Мимика выразительная.

При изложении жалоб излишне подробен, склонен к монологу. Легко уходит в сторону от основной темы разговора. С его точки зрения, это необходимо для более детального изложения жалоб. Высказывает опасение, что его неправильно поймут. Объективных признаков депрессии («витальной тоски») не выявляется. Может улыбнуться, адекватно ответить на шутку. Быстро истощается в разговоре, после получаса беседы отвлекаемость увеличивается, просит напоминать

содержание предыдущих вопросов. Часть высказываний носит ипохондрический характер, однако беспокойство за здоровье имеет реальную основу (состояние верхнечелюстного сустава, хронические боли в плечевом поясе, ощущение усталости). Но тяжесть жалоб явно преувеличена и вызывает «чувство безнадежности». Мышление обычного темпа. Ассоциации несколько поверхностные. Внимание легко переключаемое, что не нарушает способности последовательно излагать анамнез и по большей части отвечать на вопросы. Память без ощутимых нарушений. Бредовых, сверхценных идей не выявляется. Галлюцинирующим не представляется, обманы восприятия отрицает. Аппетит снижен. Беспокоит «долгий, не меньше 9 часов» сон. Интеллектуально-мнестически соответствует возрасту.

Сомато-неврологически: выше среднего роста, худой, астенического телосложения, отмечается гипермобильность («перегибы») коленного, локтевого суставов, суставов фаланг пальцев, гиперэластичность кожи.

При физикальном осмотре обнаруживаются гипермобильность в плечевом, коленном суставе, суставах пальцев обеих рук, гиперэластичность кожи.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

По результатам беседы было установлено, что в клинической картине на первый план выступала обсессивно-компульсивная симптоматика, сопровождаемая астеническим и тревожным синдромом.

Было проведено физикальное обследование с целью установления признаков гипермобильности суставов и прочих диагностических признаков. По результатам осмотра была рекомендована консультация ревматолога и генетика.

По результатам консультации генетика, были проведены следующие обследования, предоставленные пациентом:

Генетическая потребность в коллагене. Коллаген типа I, альфа 1 COL1A1: Sp1-polymorphism (G2046T) G/T, обнаружена гетерозиготная мутация. Коллаген тип I, альфа 1 COL1A1: G1997T G/G, мутация не обнаружена. Коллаген тип I, альфа 1 COL1A1: 1663Ins/DelT Ins/Del, обнаружена гетерозиготная мутация.

Генетические исследования: Выделение ДНК из крови, заключение генетика. Коллаген тип III альфа 1 COL3A1: G2092A (Ala698Thr;

A698T) G/G, мутация не обнаружена. Коллаген тип V альфа 1 COL5A1: C2267T (BsUI-polymorphism) C/C, мутация не обнаружена.

Закключение: при молекулярно-генетическом исследовании выявлены аллельные варианты генов COL1A1: Sp1-polymorphism (G2046T), COL1A1: 1663Ins/DelT Ins/Del в гетерозиготном состоянии, ассоциированные с риском развития остеопороза.

Пациентом было предоставлено заключение врача-ревматолога, вынесенное по результатам обследований: синдром Элерса–Данлоса. Недифференцированный артрит.

В данном случае диагностической трудностью стало объективное подтверждение данных анамнеза (невозможность проверить некоторые данные детской карты в связи с ее недоступностью). Другой затрудняющий диагностику аспект — отсутствие патогномичных генетических паттернов для гипермобильного варианта СЭД: он является диагнозом исключения и ставится по совокупности клинических данных.

ДИАГНОСТИКА

При постановке диагноза проводилась дифференциальная диагностика с рекуррентной депрессией, РАС, тревожно-депрессивным расстройством, ОКР и ананкастным расстройством личности, сопровождаемым астеническим синдромом. Исходя из данных анамнеза, несмотря на то, что декомпенсационные процессы стали выражено беспокоить пациента в подростковом возрасте, особенности поведения можно наблюдать еще с детского возраста. Эти особенности коррелируют со статусом соматического здоровья. Длительность и динамика жалоб пациента на сниженное настроение, его реактивный характер говорят о том, что следует расценивать данное состояние скорее как проявление декомпенсации личностного расстройства, чем как эндогенно-аффективную симптоматику. Таким же образом следует расценить и проявления тревоги: пациентом в первую очередь подчеркиваются разнообразные навязчивые мысли, вызывающие эти переживания. При этом нельзя игнорировать жалобы пациента на затруднения в учебе, работе, бытовой жизни, связанные с упадком сил и быстрой истощаемостью. Их следует рассматривать в контексте общесоматического состояния, оценивать как астенические, а не депрессивные, и атрибутировать эти проявления именно СЭД. Диагностическую и академическую

трудность вызывает вопрос казуации или коморбидности, но с точки зрения психиатрического диагноза следует провести черту между гипотимией эндогенной и реактивной.

Таким образом, был установлен следующий диагноз.

Основной диагноз. Ананкастное расстройство личности. Обсессивно-компульсивное расстройство с преобладанием навязчивых мыслей. Обсессивно-компульсивный синдром. Астенический синдром. Тревожный синдром.

Сопутствующий диагноз. Синдром Элерса–Данлоса. Недифференцированный артрит. Хронический гастродуоденит. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рефлюкс-эзофагит. Гипотония кардии. Нестабильность шейного и поясничного отделов позвоночника. Рецидивирующие вывих и подвывих височно-нижнечелюстного сустава. Астигматизм. Гипермиотропия.

Предложенная ранее формулировка «широкий аутистический фенотип» в ходе обследования не нашла своего подтверждения. Данный термин применим к случаям субклинического характера аутистических проявлений [11] и в полной мере не имеет отношения к рассматриваемому пациенту. Однако учитывая известную по литературным данным коморбидность РАС и СЭД, данное предположение не может быть полностью опровергнуто, а служит основанием для дальнейшего динамического наблюдения.

ЛЕЧЕБНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Полный перечень медикаментозного и немедикаментозного лечения за весь период наблюдения составил:

- 1) эсциталопрама по 10 мг в сутки с постепенным увеличением дозы до 20 мг в сутки — для купирования обсессивно-компульсивной симптоматики (согласно «Клиническим рекомендациям по терапии обсессивно-компульсивных расстройств»);
- 2) тофизопам по 50 мг в сутки — для профилактики тревожных переживаний в период наращивания дозы эсциталопрама (согласно «Клиническим рекомендациям по терапии обсессивно-компульсивных расстройств»);
- 3) гопантеновая кислота по 500 мг в сутки курсом на 1 месяц — для купирования коморбидной астенической симптоматики;
- 4) аминоксенолмасляная кислота по 250 мг в сутки курсом 30 дней;

- 5) индивидуальная когнитивно-поведенческая терапия (согласно «Клиническим рекомендациям по терапии обсессивно-компульсивных расстройств»).

Динамика состояния пациента на фоне проводимого лечения: для динамического наблюдения за состоянием пациента и оценки результатов терапии было организовано 4 посещения (через 2 нед, через 1,5 и 6 мес).

Осмотр через 2 недели от начала терапии. Пациент наблюдал у себя снижение частоты обсессий (боязнь грязи, в частности, пользования общественными туалетами) и тяги к компульсиям (мытью рук, прикосновению к лицу). Тревожный синдром отчасти купировался, чаще отмечалось бодрое настроение.

Осмотр через 1,5 месяца от начала терапии. Динамика стабильная. Однако купирование обсессий и компульсий неполное. Сохраняются фоновая слабость, истощаемость, невysокая работоспособность, повышенная отвлекаемость в работе, бытовая неорганизованность, существенно отражающиеся на плохом самочувствии пациента. В связи с высоким удельным весом описанных выше астенических жалоб, сохраняющихся при настоящем осмотре и имеющихся, как выяснилось в ходе дополнительного обследования, объективную причину в виде генетически детерминированной коллагенопатии, к базисной терапии было присоединено нейрометаболическое лекарственное средство. Назначена гопантеновая кислота.

Немаловажную роль здесь сыграли анамнестические сведения о выявленной при рождении полидактилии, установленный факт гипермобильности суставов при выполнении спортивных упражнений, определившей успешность в занятии акробатикой, указания на частую травматизацию, хронический отит с тиннитом в детстве, астигматизм и гипермиотропию, гиперлордоз, остеоартрит верхнечелюстного сустава.

Осмотр через полгода от начала терапии. Явления навязчивостей практически дезактуализировались. Повысилась работоспособность, увеличилась продуктивность при выполнении бытовых и профессиональных задач. Отмечает, что стало «легче гулять с собакой, приходить на работу вовремя». Поддерживает порядок. Хватает сил продолжительно находиться в компании друзей.

Выраженность компульсивной симптоматики снизилась, стало меньше тянуть пользоваться салфетками. Тяга к чистоте в доме, порядку в вещах (симметричному располо-

жению предметов, подбора одежды по цвету и др.) принципиально осталась, но уже не доставляет прежнего беспокойства и перманентной озабоченности. Появилось некоторое ощущение контроля над ритуалами. Настроение в худшую сторону колебалось непродолжительно и лишь под влиянием реальных стрессовых факторов.

Предоставление пациенту полной информации о причинах его страданий, лечебных и режимных ограничениях в связи с установленной генетической патологией способствовало более полному пониманию своего текущего состояния и реалистичности оценки своих возможностей.

Из-за нестабильного материального положения денег на психотерапию не всегда хватало, поэтому рекомендация пройти когнитивно-поведенческую терапию оставалась актуальной на протяжении всего периода наблюдения.

На последнем приеме была подтверждена необходимость продолжения непрерывного приема эсциталопрама и курсами гопантеновой кислоты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай ярко демонстрирует важность выявления сопутствующей соматической, в том числе генетически обусловленной, патологии у пациентов с первичными психиатрическими жалобами.

Обнаруженная при комплексном обследовании (психопатологическом, соматическом, генетическом) патология соединительной ткани не является случайной находкой.

По данным некоторых источников, коморбидность ОКР и СЭД неслучайна и закономерна. Так, среди ревматологических пациентов с синдромом гипермобильного типа обнаружено 10,6% случаев ОКР, 21,0% расстройств личности и 38,0% аффективных расстройств [12].

Анализ представленных литературных источников свидетельствует, что одним из облигатных симптомов заболевания из группы коллагенозов является астеническая симптоматика [7], меняющая характер течения основного психического расстройства, определяющая его затяжной, устойчивый и резистентный к терапии характер, в том числе традиционными фармакологическими средствами. Следовательно, астенический фон является мишенью для самостоятельной терапии, что подтвердил представленный клинический случай.

Все сказанное отмечено на примере нашего клинического случая. Своевременное

назначение нейрометаболической терапии не только купировало фоновые проявления соматогенной астении, но и, как следует из оценки динамики пациента, усилило эффективность фармакологического действия базисной терапии (адыювантный эффект).

У наблюдаемого нами пациента обсессивно-компульсивные жалобы довольно тесно переплетались с переживанием недостатка физических сил, истощаемости, доходящей нередко до уровня бытовой беспомощности, ощущения напрасности усилий и переживание в связи с этим отчаяния и др. Все это драматически отражалось на настроении, самочувствии и самооценке пациента, которые в конечном счете играют ключевую роль в возникновении и поддержании симптомов навязчивых страхов и защитных ритуалов при ОКР.

Астенический фон традиционно рассматривался как фактор неблагоприятного течения психических расстройств, лечебной инкурабельности, поэтому выявление гетерономных симптомов, не укладывающихся в целостную картину того или иного психиатрического диагноза, является важной задачей практикующего клинициста.

Результаты исследования ограничены отсутствием данных об отдаленном анамнезе пациента, в частности малым периодом наблюдения для окончательного решения вопроса о наличии/отсутствии в дополнение к описанным симптомам ОКР субклинических симптомов аутистического спектра.

ВЫВОДЫ

Таким образом, современные знания о ревматологической патологии (в данном случае СЭД) должны быть учтены при диагностике психических расстройств, что позволит целостно оценить состояние пациента, скорректировать медикаментозную терапию в правильном направлении и грамотно построить прогностическую и психообразовательную работу с пациентами. Оказание помощи больным с коморбидными психиатрическими и ревматологическими диагнозами должно строиться на своевременной информированности о заболевании и получении, кроме прочего, психологической и психотерапевтической поддержки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента 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.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Stein T., Collins S., St Louis J. The prevalence of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome at a gender-affirming primary care clinic. *SAGE Open Med.* 2025;13. <https://doi.org/10.1177/20503121251315021>.
2. Isaev M.R., Batalin V.A., Galin P.Yu., Batalina M.V., Yorov N., Mironchev O.V., Nikonova E.N., Atashova D.M., Napol'nova A.V., Artem'eva A.V., Ovcharova K.I., Zenina I.A. On some hypermobility spectrum disorders among young people. *Orenburg Medical Herald.* 2021;9(35):25–30. EDN: HHIIRZ.
3. Baleva L.S., Zotova S.A., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Bondarenko N.A., Sipyagina A.E. Ehlers–Danlos syndrome in children from radocontaminated territory. *Almanac of Clinical Medicine.* 2006;10:3–9. EDN: HZKRMX.
4. Clark N.L., Johnson M., Rangan A., Kottam L., Swainston K. The biopsychosocial impact of hypermobility spectrum disorders in adults: a scoping review. *Rheumatol Int.* 2023;43(6):985–1014. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05298-2>.
5. Slepian P.M., Axenova K., McCarthy M., Siegal R., Gobin K., Weinrib A., Buryk-Iggers S., Santa Mina D., McGillis L., Mittal N., Katz J., Clarke H. Rates of mental health concerns among individuals assessed at the GoodHope Ehlers–Danlos Syndrome Clinic. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03550-5>.
6. Ishiguro H., Yagasaki H., Horiuchi Y. Ehlers–Danlos Syndrome in the Field of Psychiatry: A Review. *Front Psychiatry.* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.803898>.
7. 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.* 2025;12(2):170. <https://doi.org/10.3390/children12020170>.
8. Udugampolage N., Taurino J., Bassotti A., Pini A., Caruso R., Callus E. et al. Exploring fatigue in Marfan and hypermobile Ehlers–Danlos syndromes: an analytical cross-sectional study in two Italian healthcare centres. *BMJ Open.* 2025;15(1):e087298. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087298>.
9. Rocchetti M., Bassotti A., Corradi J., Damiani S., Pasta G., Annunziata S. et al. Is the Pain Just Physical? The Role of Psychological Distress, Quality of Life, and Autistic Traits in Ehlers–Danlos Syndrome, an Internet-Based Survey in Italy. *Healthcare (Basel).* 2021;9(11):1472. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111472>.
10. Gensemer C., Burks R., Kautz S., Judge D.P., Lavallee M., Norris R.A. Hypermobile Ehlers–Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn.* 2021;250(3):318–344. <https://doi.org/10.1002/dvdy.220>.
11. Sucksmith E., Roth I., Hoekstra R.A. Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev.* 2011;21(4):360–389. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9183-9>.
12. Pasquini M., Celletti C., Berardelli I., Roselli V., Mastroeni S., Castori M. et al. Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type and obsessive-compulsive personality disorder. *Rheumatol Int.* 2014;34(5):631–636. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2901-2>.

REFERENCES

1. Stein T., Collins S., St Louis J. The prevalence of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome at a gender-affirming primary care clinic. *SAGE Open Med.* 2025;13. <https://doi.org/10.1177/20503121251315021>.
2. Isaev M.R., Batalin V.A., Galin P.Yu., Batalina M.V., Yorov N., Mironchev O.V., Nikonova E.N., Atashova D.M., Napol'nova A.V., Artem'eva A.V., Ovcharova K.I., Zenina I.A. On some hypermobility spectrum

- disorders among young people. *Orenburg Medical Herald*. 2021;9(35):25–30. EDN: HHIIRZ.
3. Baleva L.S., Zotova S.A., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Bondarenko N.A., Sipyagina A.E. Ehlers–Danlos syndrome in children from radocontaminated territory. *Almanac of Clinical Medicine*. 2006;10:3–9. EDN: HZKRMX.
 4. Clark N.L., Johnson M., Rangan A., Kottam L., Swainston K. The biopsychosocial impact of hypermobility spectrum disorders in adults: a scoping review. *Rheumatol Int*. 2023;43(6):985–1014. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05298-2>.
 5. Slepian P.M., Axenova K., McCarthy M., Siegal R., Gobin K., Weinrib A., Buryk-Iggers S., Santa Mina D., McGillis L., Mittal N., Katz J., Clarke H. Rates of mental health concerns among individuals assessed at the GoodHope Ehlers–Danlos Syndrome Clinic. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03550-5>.
 6. Ishiguro H., Yagasaki H., Horiuchi Y. Ehlers–Danlos Syndrome in the Field of Psychiatry: A Review. *Front Psychiatry*. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.803898>.
 7. 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 Hypermobility Ehlers–Danlos Syndrome. *Children*. 2025;12(2):170. <https://doi.org/10.3390/children12020170>.
 8. Udugampolage N., Taurino J., Bassotti A., Pini A., Caruso R., Callus E. et al. Exploring fatigue in Marfan and hypermobile Ehlers–Danlos syndromes: an analytical cross-sectional study in two Italian healthcare centres. *BMJ Open*. 2025;15(1):e087298. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087298>.
 9. Rocchetti M., Bassotti A., Corradi J., Damiani S., Pasta G., Annunziata S. et al. Is the Pain Just Physical? The Role of Psychological Distress, Quality of Life, and Autistic Traits in Ehlers–Danlos Syndrome, an Internet-Based Survey in Italy. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1472. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111472>.
 10. Gensemer C., Burks R., Kautz S., Judge D.P., Lavallee M., Norris R.A. Hypermobility Ehlers–Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn*. 2021;250(3):318–344. <https://doi.org/10.1002/dvdy.220>.
 11. Sucksmith E., Roth I., Hoekstra R.A. Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(4):360–389. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9183-9>.
 12. Pasquini M., Celletti C., Berardelli I., Roselli V., Mastroeni S., Castori M. et al. Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type and obsessive-compulsive personality disorder. *Rheumatol Int*. 2014;34(5):631–636. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2901-2>.

УДК 616.149-008.341.1-02+616.136.42-007.64-073.756.8
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.23.53.014>

«ЗАГАДОЧНАЯ» ЛЕВОСТОРОННЯЯ ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ С АНЕВРИЗМОЙ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ

© Рустам Мурадович Ниязов¹, Асмар Айюбовна Мехралызаде²,
Лейла Мурадиновна Мисирова², Николай Николаевич Золотухин³,
Владимир Леонидович Беликов¹, Павел Александрович Горохов¹

¹ Клинический госпиталь федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области», 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 2, Российская Федерация

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

³ Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации, 123060, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, Российская Федерация

Контактная информация: Рустам Мурадович Ниязов — заведующий гастроэнтерологическим отделением.
E-mail: rustspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0845-3234>; SPIN: 3425-7297

Для цитирования: Ниязов Р.М., Мехралызаде А.А., Мисирова Л.М., Золотухин Н.Н., Беликов В.Л., Горохов П.А. «Загадочная» левосторонняя портальная гипертензия с аневризмой селезеночной артерии. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):173–179. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.23.53.014>.

Поступила: 29.04.2025

Одобрена: 29.05.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Левосторонняя (нецирротическая) портальная гипертензия (ЛПГ), также известная как сегментарная, региональная, локализованная, компартментальная, линейная, спленопортальная или левосторонняя гипертензия, является редкой, но опасной для жизни причиной кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Обычно она возникает в результате изолированной обструкции селезеночной вены. Частота возникновения ЛПГ возросла за последние три десятилетия из-за повышения осведомленности об этом заболевании и достижений в диагностических подходах. Поскольку у большинства пациентов симптомы отсутствуют и не возникает никаких осложнений, точная частота ЛПГ неизвестна. Однако она составляет менее 5% всех пациентов с портальной гипертензией. Распространенность ЛПГ варьирует в зависимости от географического региона и изучаемой популяции. В исследованиях, проведенных в Азии, ЛПГ встречается чаще, чем в западных странах. Недавнее исследование подтвердило предыдущие предполагаемые знания о том, что наиболее распространенными патологиями, приводящими к тромбозу или обструкции селезеночной вены и ведущими к ЛПГ, являются хронический панкреатит, псевдокисты и новообразования поджелудочной железы. В частности, наличие псевдокисты у пациентов с хроническим панкреатитом может быть связано со значительно более высокой частотой тромбоза селезеночной вены. Они составляют около 18% случаев ЛПГ и включают доброкачественные новообразования, аденокарциному и функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. Первое описание ЛПГ датируется 1939 годом. С тех пор публиковались только ретроспективные клинические серии. Диагностические критерии нецирротического портального фиброза: наличие спленомегалии, нормальные или незначительно измененные функциональные печеночные пробы, варикозное расширение вен пищевода и желудка, проходимость воротная и печеночные вены, нормальное или незначительно повышенное давление заклинивания в печеночной вене, отсутствие цирроза при биопсии печени. При ультразвуковом доплеровском исследовании выявляют расширенную воротную вену, спленомегалию, спленоренальные шунты и портокавальные анастомозы других локализаций. Увеличение давления в воротной вене может быть измерено прямой катетеризацией воротной вены с помощью чрескожного чреспеченочного доступа. Косвенно оно может быть оценено путем пункции селезенки и измерения давления в пульпе селезенки. Биопсия печени подтверждает отсутствие цирроза печени, при этом выявляют гистологическую картину, характерную для идиопатической портальной гипертензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: левосторонняя портальная гипертензия, ЛПГ, нецирротический портальный фиброз, идиопатическая портальная гипертензия, аневризма селезеночной артерии, АСА, варикозно-расширенные вены желудка, ВРВЖ

“MYSTERIOUS” LEFT-SIDED PORTAL HYPERTENSION WITH SPLENIC ARTERY ANEURYSM

© Rustam M. Niyazov¹, Asmar A. Mehralyzade², Leyla M. Misirova²,
Nikolay N. Zolotukhin³, Vladimir L. Belikov¹, Pavel A. Gorokhov¹

¹ Clinical Hospital of Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation,

2 Kultury ave., Saint Petersburg, 194291, Russian Federation

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

³ Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, 35 Narodnogo Opolcheniya str., Moscow, 123060, Russian Federation

Contact information: Rustam M. Niyazov — Head of Gastroenterology Department. E-mail: rustspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0845-3234>; SPIN: 3425-7297

For citation: Niyazov R.M., Mehralyzade A.A., Misirova L.M., Zolotukhin N.N., Belikov V.L., Gorokhov P.A. “Mysterious” left-sided portal hypertension with splenic artery aneurysm. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):173–179. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.23.53.014>.

Received: 29.04.2025

Revised: 29.05.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Left-sided (non-cirrhotic) portal hypertension (LSPH), also known as segmental, regional, localized, compartmental, linear, splenoportal or left-sided hypertension, is a rare but life-threatening cause of bleeding from the upper gastrointestinal tract. It usually results from isolated splenic vein obstruction. The incidence of LSPH has increased over the past three decades due to increased awareness of the disease and advances in diagnostic approaches. Since most patients are asymptomatic and have no complications, the exact incidence is unknown. However, it represents less than 5% of all patients with portal hypertension. The prevalence of LSPH varies depending on the geographic region and the population studied. In studies conducted in Asia, LSPH is more common than in Western countries. A recent study confirmed previous presumed knowledge that the most common pathologies leading to splenic vein thrombosis or obstruction and leading to LSPH are chronic pancreatitis, pancreatic pseudocysts, and pancreatic neoplasms. In particular, the presence of a pseudocyst in patients with chronic pancreatitis may be associated with a significantly higher incidence of splenic vein thrombosis. They account for about 18% of LSPH cases and include benign neoplasms, adenocarcinoma, and functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors. The first description of LSPH dates back to 1939. Since then, only retrospective clinical series have been published. Diagnostic criteria for noncirrhotic portal fibrosis include the presence of splenomegaly, normal or mildly altered liver function tests, esophageal and gastric varices, passable portal and hepatic veins, normal or mildly elevated hepatic vein occlusion pressure, and absence of cirrhosis on liver biopsy. Ultrasound Doppler study reveals the presence of dilated portal vein, splenomegaly and the presence of splenorenal shunts and portocaval anastomoses of other localizations. Increased pressure in the portal vein can be measured by direct catheterization of the portal vein using percutaneous hepatic access. Indirectly, it can be assessed by puncturing the spleen and measuring the pressure in the splenic pulp. Liver biopsy confirms the absence of cirrhosis, while revealing a histologic pattern characteristic of idiopathic portal hypertension.

KEYWORDS: Left-sided portal hypertension, LSPH, non-cirrhotic portal fibrosis, idiopathic portal hypertension, splenic artery aneurysm, SAA, gastric varices, GV

ВВЕДЕНИЕ

Чаще всего левосторонняя (нецирротическая) портальная гипертензия (ЛПГ) протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании как неясная «загадка» при всех отрицательных маркерах гепатитов, в том числе и аутоиммунном гепатите. В симп-

томатических случаях первым клиническим проявлением ЛПГ обычно является острое или хроническое желудочно-кишечное кровотечение из разорвавшихся варикозных вен пищевода или желудка и редко из варикозно расширенных вен толстой кишки. При обструкции только одного сегмента портального венозного русла варикозное расширение развивается в тех местах, которые декомпрес-

сируют соответствующий сегмент. Например, сегментарная портальная гипертензия при тромбозе селезеночной вены (ТСВ) ассоциируется с образованием изолированных желудочных варикозов в дне желудка [1–6].

Пациенты с ЛПГ страдают от варикозного расширения вен желудка, связанного с расширением желудочной венозной системы для возврата избытка селезеночной крови в печень, что приводит к массивному кровотечению и летальному исходу. Лечение варикозно расширенных вен желудка (ВРВЖ), связанных с ЛПГ, в первую очередь заключается в хирургическом вмешательстве, таком как спленэктомия и/или деваскуляризация желудка; однако некоторые случаи не могут быть вылечены хирургическим путем из-за их инвазивности. В таких ситуациях частичная селезеночная эмболизация может быть вариантом лечения ВРВЖ, вызванных ЛПГ [7–14].

Поскольку снижение селезеночного кровотока составляет суть лечения ЛПГ, спленэктомия и эмболизация селезеночной артерии являются вариантами лечения; однако это сложная проблема для пациентов с заметно повышенным количеством тромбоцитов.

Спленомегалия — отличительный признак длительно существующей портальной гипертензии и часто встречается у пациентов с ЛПГ. Степень спленомегалии у пациентов с пресинуоидальной портальной гипертензией, включая изолированный ТСВ, часто больше, чем у пациентов с циррозом. Механизмы этого явления до конца не изучены, но связаны с повышенным венозным застоем и селезеночного артериального притока. Хотя до 71% пациентов имеют спленомегалию, лишь у немногих возникают боли в селезенке и развивается лейкопения или тромбоцитопения [15–20].

Аневризма селезеночной артерии (АСА), вызывающая ЛПГ, особенно во время беременности, встречается очень редко и обусловлена ТСВ, который развивается вторично из-за сдавления аневризмой. Кроме того, если аневризма берет начало от проксимальной части селезеночной артерии, она может вызывать сдавление в месте спленопортального слияния и проксимальной части воротной вены напрямую. Важнейшим фактором воздействия на АСА является блок воротного кровотока, препятствующий оттоку крови из селезенки и способствующий гипертензии в приносящем артериальном русле [21–25].

Клиническая картина АСА часто неспецифична, что затрудняет своевременную ди-

агностику. Боль в животе, тошнота, рвота могут быть приняты за проявления обычной беременности. Разрыв аневризмы сопровождается острой болью, гипотонией и может привести к летальному исходу для матери и плода. Главной опасностью ЛПГ является желудочное варикозное кровотечение. Спленэктомия с лечением первичной патологии поджелудочной железы составляет основу лечения этого заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мы сообщаем о случае, когда «загадочное» заболевание проявилось необычным образом. Пациентка Г., 47 лет, поступила в отделение с жалобами на кожный зуд на ладонях, тяжесть и ноющую боль в левом подреберье ночью при положении слева на боку, изжогу, увеличение веса с 56 до 67 кг за последние 2 года. Из анамнеза известно, что считает себя больной с 2020 г., когда на плановом ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) во время четвертой беременности была обнаружена спленомегалия до 18 см, в связи с чем обратилась к гастроэнтерологу. Длительное время в течение 5 лет принимала оральные контрацептивы. При догоспитальной фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) — ВРВЖ кардиального и субкардиального отделов.

Во время госпитализации было выполнено УЗИ ОБП: спленомегалия 18 см. Диффузные изменения паренхимы печени с увеличением размеров хвостатой доли. Признаки портальной гипертензии. Множественные полипы стенок желчного пузыря. На фиброскане — эластичность 17,6 кПа, что соответствует F4 стадии по шкале METAVIR, стеатоз S0. На компьютерной томограмме (КТ) ОБП нормальная плотность печени (+54–55 HU) и селезенки (+49–50 HU), в сосудистом режиме — аневризмы селезеночной артерии размерами 19,5×13,5; 15,0×11,0; 8×8 мм (рис. 1). Добавочная артерия левой почки. Гепатоспленомегалия. Свободная жидкость в ретросплиенальном пространстве. КТ-признаки расширения портальной вены. Расширение VP=16–17 мм. Объемных патологических образований ОБП и забрюшинного пространства не обнаружено. Конкремент желчного пузыря.

На повторной ФГДС — ВРВЖ II степени. Одиночные вариксы грудного отдела пищевода. Печеночная гастропатия. Недостаточность кардии (рис. 2).

На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) ОБП — МР-картина гепатоспленомегалии. Диффузные изменения паренхимы печени. Признаки портальной гипертензии. Полипы желчного пузыря (рис. 3).

В анализах крови максимальное значение аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 92 Ед/л,

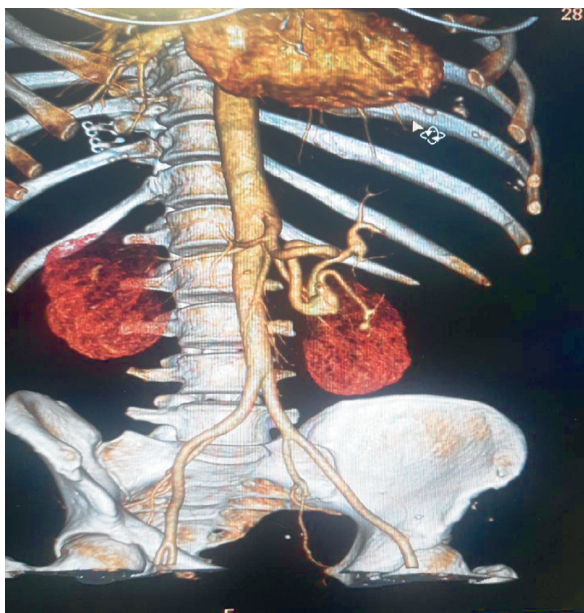


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости: нормальная плотность печени (+54–55 HU) и селезенки (+49–50 HU), в сосудистом режиме — аневризмы селезеночной артерии размерами 19,5×13,5; 15,0×11,0; 8×8 мм

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal cavity: normal light of the liver (+54–55 HU) and spleen (+49–50 HU), in vascular mode — aneurysms of the splenic artery measuring 19.5×13.5; 15.0×11.0; 8×8 mm

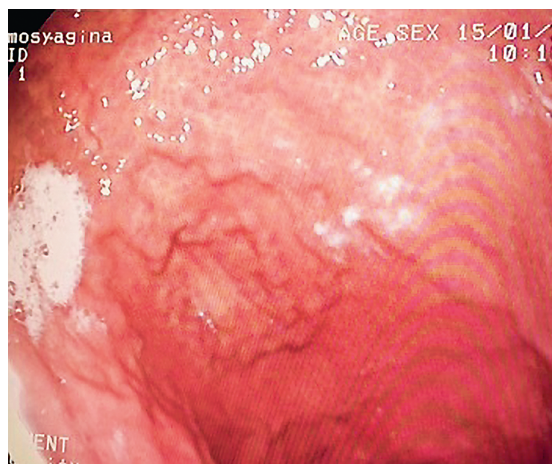


Рис. 2. Фиброгастроуденоскопия — варикозно расширенные вены желудка II степени

Fig. 2. Upper gastrointestinal endoscopy showing grade II gastric varices

аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 60 Ед/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) — 164 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы — 153 Ед/л, D-димер — 382 нг/мл, гемоглобина — 153 г/л, эритроцитов — 5,93 млн, тромбоцитов — 502 тыс. Выявлена мутация JAK-2 (V617F). Сданы дважды антитела к антигенам аутоиммунных заболеваний печени (PDC-AMA-M2, M2-3E, SLA/LP, LC1, LKM-1, Sp-100, PML, gp210, Ro-52) — не обнаружено.

α-фетопроtein в пределах нормы — 1,35 МЕ/мл. Анализ на гемохроматоз мутаций (C282Y, H63D, S65C) — не обнаружено.

Пациентка переведена в Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова с диагнозом: Аневризмы селезеночной артерии. Осложнения: Левосторонняя портальная гипертензия. Тромбоцитоз. ВРВЖ II степени Гепатоспленомегалия. Сопутствующие заболевания: Полипоз желчного пузыря. Хроническое миелопролиферативное заболевание: мутация JAK-2 (V617F +) от 29.01.2025 г. Печеночная гастропатия. Одиночные вариксы пищевода.

Проведены верхняя мезентерикография, целиакография, селективная ангиография селезеночной артерии, выполнена эмболизация аневризм селезеночной артерии. После эмболизации анализы нормализовались: АЛТ — 22 Ед/л, АСТ — 21 Ед/л, ЩФ — 167 Ед/л, общий билирубин — 12,5, гемоглобин — 151 г/л, эритроциты — 6 млн, лейкоциты — 7,15 тыс., тромбоциты — 384 тыс.

Через 2 недели после эмболизации селезеночной артерии у пациентки развилось

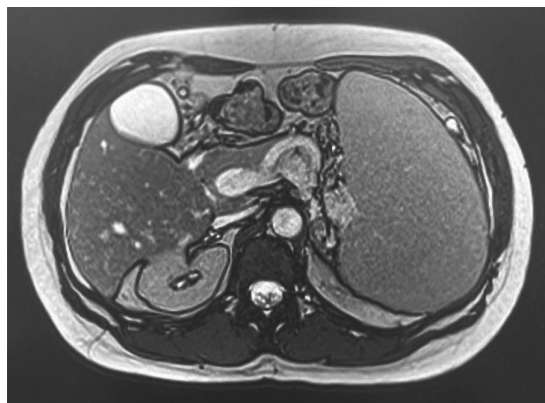


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма органов брюшной полости: МР-картина гепатоспленомегалии. Диффузные изменения паренхимы печени

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the abdominal cavity: MRI of hepatosplenomegal. Diffuse changes in liver parenchyma

тяжелое транзиторное повышение уровня тромбоцитов — 1616 тыс., сосудистым хирургом назначены Ривароксабан в дозе 20 мг и ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг с положительным эффектом. При контрольных анализах уровень тромбоцитов стал медленно снижаться (до 1500 тыс.).

По результатам последнего заключения гематолога: Миелопролиферативное новообразование: первичный миелофиброз, префибротическая стадия (MF-0). JAK2V617F (+). CALR (–). 46, XX DIPSSplus — промежуточный — 1. Учитывая все же сохраняющийся уровень тромбоцитоза и спленомегалию + 8 см требуется циторедуктивная терапия с применением интерферона 1 млн Ед 3 раза в неделю и кардиомагния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аневризма селезеночной артерии является редкой причиной развития левосторонней нецирротической портальной гипертензии.

Лечение левосторонней портальной гипертензии в основном заключается в хирургических методах, таких как спленэктомия, ЭСА. Эти хирургические методы лечения дают хорошие результаты при ЛПГ, которые, в частности, приводят к профилактике рецидива ВРВЖ. Кроме того, спленэктомия может привести к серьезным осложнениям, таким как тяжелая инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae*. С этой точки зрения ЭСА может быть эффективной: позволяет улучшить гиперспленизм и снизить портальную гипертензию, тем самым уменьшая эпизоды разрыва варикозно расширенных вен и предотвращая развитие кровотечений. ЭСА так же эффективна, как и менее инвазивна, чем спленэктомия, поэтому может быть хорошим показанием для пациентов с ЛПГ.

ЭСА может вызывать нежелательные эффекты, такие как абсцессы селезенки и постэмболизационный синдром. Поскольку частота этих осложнений увеличивается с объемом области инфаркта селезенки после ЭСА, необходимо проявлять осторожность, чтобы не проводить чрезмерную эмболизацию во время ЭСА.

В связи с тем что нет сравнительных результатов спленэктомии и эмболизации в случаях левосторонней портальной гипертензии, каждый метод лечения следует выбирать тщательно, основываясь на полном понимании его преимуществ и недостатков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аневризмы сосудов: диагностика и лечение. Кузнецов В.И., ред. СПб.: Наука; 2020.
2. Гепатология. Сидоров А.А., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
3. Портальная гипертензия: диагностика и лечение. Кузнецов В.И., ред. СПб.: Наука; 2019.
4. Хирургия селезенки. Михайлов Н.Н., ред. М.: Медицина; 2018.
5. Baker J. et al. Management of splenic artery aneurysms: a review. *Journal of Vascular Surgery*. 2018.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on portal hypertension. 2021.
7. European Society for Vascular Surgery (ESVS) Guidelines on the management of vascular diseases.
8. Kahn A. et al. Non-cirrhotic portal hypertension: a review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2020.

9. Khan A. et al. Splenic artery aneurysms: a review. *Vascular*. 2020.
10. Kumar S. et al. Splenic artery aneurysm: a rare cause of abdominal pain. *Case Reports in Surgery*. 2021.
11. Sato Y. et al. Splenic artery aneurysm associated with portal hypertension. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019.
12. Gioia S., Nardelli S., Ridola L., Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(12):56.
13. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2024.
14. Tripathi D. et al. Portal hypertension: a review. *British Medical Bulletin*. 2018.
15. Александров Д.А., Смирнов А.В., Петров В.В. и др. Левосторонняя портальная гипертензия: современные аспекты диагностики и лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(2):9–17.
16. Вахрушев Я.М., Кляритская И.Л., Дьяченко Е.И. Портальная гипертензия: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: МИА; 2010.
17. Гранов А.М., Рыжков М.Д. Лучевая диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003.
18. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
19. Казанчян П.О., Акопян А.Л. Аневризмы висцеральных артерий: современное состояние проблемы. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2014;4(6):4–13.
20. Ким А.И., Цициашвили М.Ш., Затевахин И.И. Эндоваскулярное лечение аневризм висцеральных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007;13(1):67–72.
21. Коваленко В.Н., Дехтярева Н.М. Портальная гипертензия: клиника, диагностика, лечение. Киев: Морин; 2003.
22. Константинов Б.А., Вишневский В.А. Хирургия печени и желчных путей. М.: Видар; 2009.
23. Котловский А.Р., Бахтин И.Г., Морозов А.В. Левосторонняя портальная гипертензия: причины, диагностика, лечение (обзор литературы). *Медицинский альманах*. 2017;4(49):48–52.
24. Кунцевич Г.И., Белоусов А.Г. Аневризмы висцеральных артерий. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;1:76–81.
25. De Silva J.N. et al. Non-Cirrhotic Portal Hypertension: A Review of Current Knowledge. *Hepatology*. 2023.
26. *Hepatology*. Sidorov A.A., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russian).
27. Portal hypertension: diagnostics and treatment. Kuznetsov V.I., ed. Saint Petersburg: Nauka; 2019. (In Russian).
28. Spleen surgery. Mikhailov N.N., ed. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russian).
29. Baker J. et al. Management of splenic artery aneurysms: a review. *Journal of Vascular Surgery*. 2018.
30. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on portal hypertension. 2021.
31. European Society for Vascular Surgery (ESVS) Guidelines on the management of vascular diseases.
32. Kahn A. et al. Non-cirrhotic portal hypertension: a review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2020.
33. Khan A. et al. Splenic artery aneurysms: a review. *Vascular*. 2020.
34. Kumar S. et al. Splenic artery aneurysm: a rare cause of abdominal pain. *Case Reports in Surgery*. 2021.
35. Sato Y. et al. Splenic artery aneurysm associated with portal hypertension. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019.
36. Gioia S., Nardelli S., Ridola L., Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(12):56.
37. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2024.
38. Tripathi D. et al. Portal hypertension: a review. *British Medical Bulletin*. 2018.
39. Aleksandrov D.A., Smirnov A.V., Petrov V.V. et al. Left-sided portal hypertension: modern aspects of diagnosis and treatment. *Annals of surgical hepatology*. 2018;23(2):9–17. (In Russian).
40. Vakhrushev Ya.M., Klyaritskaya IL, Dyachenko EI. Portal hypertension: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow: MIA; 2010. (In Russian).
41. Granov A.M., Ryzhkov M.D. Radiation diagnostics of liver and biliary tract diseases. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2003. (In Russian).
42. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Liver and biliary tract diseases: a guide for doctors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. (In Russian).
43. Kazanchyan P.O., Akopyan A.L. Visceral artery aneurysms: the current state of the problem. *Clinical and experimental surgery*. 2014;4(6):4–13. (In Russian).
44. Kim A.I., Tsitsiashvili M.Sh., Zatevakhin II. Endovascular treatment of visceral artery aneurysms. *Angiology and vascular surgery*. 2007;13(1):67–72. (In Russian).
45. Kovalenko V.N., Dekhtyareva N.M. Portal hypertension: clinical features, diagnostics, treatment. Kyiv: Morion; 2003. (In Russian).

REFERENCES

1. Vascular aneurysms: diagnostics and treatment. Kuznetsov V.I., ed. Saint Petersburg: Nauka; 2020. (In Russian).
21. Kovalenko V.N., Dekhtyareva N.M. Portal hypertension: clinical features, diagnostics, treatment. Kyiv: Morion; 2003. (In Russian).

22. Konstantinov B.A., Vishnevsky V.A. Surgery of the liver and biliary tract. Moscow: Vidar; 2009. (In Russian).
23. Kotlovsky A.R., Bakhtin I.G., Morozov A.V. Left-sided portal hypertension: causes, diagnostics, treatment (literature review). Medical almanac. 2017;4(49):48–52. (In Russian).
24. Kuntsevich G.I., Belousov A.G. Aneurysms of the visceral arteries. Surgery. Journal im. N.I. Pirogova. 2012;1:76–81. (In Russian).
25. De Silva J.N. et al. Non-Cirrhotic Portal Hypertension: A Review of Current Knowledge. Hepatology. 2023.

УДК 616.344-002.44-07-06-007.251-085-089.873(08)
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.80.92.015>

ТОКСИЧЕСКАЯ ДИЛАТАЦИЯ И ПЕРФОРАЦИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Сергей Витальевич Иванов^{1, 2}, Екатерина Павловна Лыкова³,
Сергей Юрьевич Пузанов³, Александра Николаевна Чупрова³,
Александр Анатольевич Козобин³, Артем Владимирович Кокорев¹,
Карина Рустемовна Нигматуллина⁴, Алла Сергеевна Шушкова^{2, 3}

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

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

Контактная информация: Сергей Витальевич Иванов — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: ivanov.sv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>; SPIN: 1650-4360

Для цитирования: Иванов С.В., Лыкова Е.П., Пузанов С.Ю., Чупрова А.Н., Козобин А.А., Кокорев А.В., Нигматуллина К.Р., Шушкова А.С. Токсическая дилатация и перфорация толстой кишки в раннем периоде язвенного колита: клинический случай. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):180–188. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.80.92.015>.

Поступила: 13.05.2025

Одобрена: 10.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Воспалительные заболевания кишечника, к числу которых относится язвенный колит, являются одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Значимость данной категории заболеваний обусловлена как разнообразием и неспецифичностью клинической картины в дебюте заболевания, так и сложностью лабораторно-инструментальной диагностики и последующего персонализированного подбора терапии. Дебют и последующее течение воспалительных заболеваний кишечника сопровождаются риском развития специфических осложнений, в том числе жизнеугрожающего характера, требующих инвалидизирующих хирургических вмешательств и в ряде случаев приводящих к летальному исходу. В данной статье представлен клинический случай язвенного колита в раннем периоде заболевания, с развитием серии жизнеугрожающих осложнений и последующим наступлением летального исхода, несмотря на проводимые в полном объеме консервативные и хирургические лечебные мероприятия, в том числе с использованием генно-инженерной биологической терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, осложнения, токсическая дилатация, перфорация, инфликсимаб, колэктомия, клинический случай

TOXIC DILATION AND PERFORATION OF THE COLON IN THE EARLY PERIOD OF ULCERATIVE COLITIS: A CLINICAL CASE

© Sergei V. Ivanov^{1, 2}, Ekaterina P. Lykova³, Sergei Yu. Puzanov³, Alexandra N. Chuprova³,
Alexander A. Kozobin³, Artyom V. Kokorev¹, Karina R. Nigmatullina⁴, Alla S. Shushkova^{2, 3}

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

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

³ City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, 14 Vavilovskh str., Saint Petersburg 195257, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Contact information: Sergei V. Ivanov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of faculty therapy named after professor V.A. Waldman, SPSPMU; Associate professor of Department of Propaedeutics of internal diseases with clinic, Almazov National Medical Research Center. E-mail: ivanov.sv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>; SPIN: 1650-4360

For citation: Ivanov S.V., Lykova E.P., Puzanov S.Yu., Chuprova A.N., Kozobin A.A., Kokorev A.V., Nigmatullina K.R., Shushkova A.S. Toxic dilation and perforation of the colon in the early period of ulcerative colitis: a clinical case. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):180–188. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.80.92.015>.

Received: 13.05.2025

Revised: 10.06.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Inflammatory bowel diseases, including ulcerative colitis, are one of the topical problems of modern gastroenterology. The significance of these diseases is due to both the diversity and nonspecificity of the clinical signs at the start of the disease, and the complexity of laboratory and instrumental diagnosis and subsequent personalized therapy administration. The start and subsequent course of inflammatory bowel diseases are accompanied by the risk of specific complications, including life-threatening complications that require disabling surgery and in some cases lead to death. This article presents a clinical case of ulcerative colitis in the early period of the disease course, with the development of a series of life-threatening complications and subsequent lethal outcome, despite the full therapy and surgery, including the use of biologics.

KEYWORDS: ulcerative colitis, complications, toxic dilatation, perforation, infliximab, colectomy, clinical case

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК), как и болезнь Крона (БК), входят в категорию воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), которые занимают особое место в современной гастроэнтерологии, так как охватывают лиц молодого трудоспособного возраста, характеризуются хроническим прогрессирующим пожизненным течением, значительно снижающим качество жизни, и потенциальным развитием жизнеугрожающих осложнений. В данном контексте ЯК в сравнении с БК является более предсказуемым заболеванием вследствие своих патогенетических особенностей: при ЯК иммуновоспалительный процесс ограничен только слизистой оболочкой толстой кишки, в то время как при БК воспаление является трансмуральным, охватывающим всю толщу стенки пищеварительного тракта и может затрагивать любые его отделы [1–3].

Согласно данным зарубежных исследований, заболеваемость ВЗК в мире достигает 505 на 100 тыс. человек при ЯК и 322 на 100 тыс. человек при БК, при этом на фоне урбанизации и индустриализации во всем мире отмечается значительный рост заболеваемости ВЗК, особенно в азиатском регионе [1, 2, 4, 5]. В Санкт-Петербурге за период 2018–2020 гг., по данным СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», распространенность БК составила около 72 случаев на 100 тыс. населения, распространен-

ность ЯК — около 90 случаев на 100 тыс. населения города [6]. Также по данным первого регионального регистра пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге отмечается ежегодный неуклонный рост количества пациентов с ВЗК, обращающихся в медицинские учреждения города: с 4024 человек в 2020 г. до 8 598 человек в 2024 г. [7, 8].

«Классические» симптомы ВЗК, которые отмечаются у пациентов в дебюте заболевания и при рецидивах, включают абдоминальные боли, диарею, стул с примесью крови и слизи, потерю массы тела [9]. На тяжесть течения заболевания существенно влияет развитие осложнений, таких как белково-энергетическая недостаточность (недостаточность питания), анемия, кишечное кровотечение, перфорация кишечника, токсическая дилатация кишки, внутренние и наружные свищи, абсцессы брюшной полости, стриктуры, анальные трещины, колоректальный рак, а также наличие внекишечных проявлений [10–15]. Такие осложнения требуют как усиления консервативной терапии, так и в ряде случаев проведения оперативных вмешательств, в том числе экстренных. Согласно опыту городского центра ВЗК на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», осложнения развивались у 43% пациентов с БК и 32% пациентов с ЯК, при этом жизнеугрожающие осложнения — у 24 и 9% пациентов с БК и ЯК соответственно [1]. Особенно важно выявлять осложнения в дебюте заболевания,

ведь летальность от жизнеугрожающих осложнений, развившихся у пациентов с впервые выявленным ВЗК, может быть выше, чем у пациентов с ранее установленным диагнозом и активно проводимой консервативной терапией [7, 8]. Предупреждение развития осложнений — одна из долгосрочных целей терапии ВЗК.

Главными целями лечения являются достижение полной и стойкой клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, оптимизация качества жизни пациента. Базисная терапия включает в себя препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [6]. При отсутствии ответа на системные глюкокортикоиды говорят о стероидорезистентности, такое состояние при тяжелой/сверхтяжелой атаке указывает на высокий риск необходимости выполнения у пациентов с ЯК экстренной колэктомии [1–3, 16].

С учетом вышесказанного социальная значимость ВЗК обусловлена не только распространенностью преимущественно среди лиц молодого возраста и необходимостью в пожизненной дорогостоящей терапии, но и относительно высоким риском инвалидизации вследствие развития осложнений, в том числе жизнеугрожающего характера [1, 2, 7, 8].

При этом как ЯК, так и БК имеют так называемое естественное течение, которое предполагает облигатное прогрессирование заболевания, и остановить или замедлить данный процесс может только назначение персонифицированно подобранной консервативной терапии с применением всего арсенала имеющихся лекарственных препаратов: от 5-АСК, глюкокортикоидов и иммуносупрессоров до дорогостоящих ГИБТ и таргетных иммуносупрессоров. При этом даже адекватно назначенная терапия по ряду причин не всегда позволяет остановить молниеносное прогрессирование заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 38 лет, поступил 28 июня 2024 г. в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» из Городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина со следующим диагнозом, установленным в направившем учреждении: ЯК неуточненный, тотальное поражение, тяжелой степени, выраженной активности. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, жидкий стул до 10 раз в сутки

(с примесью крови), болезненность в левой подвздошной области, повышение температуры до субфебрильных значений.

Из анамнеза заболевания известно, что первые жалобы у пациента появились 11 июня 2024 г.: отметил появление жидкого стула до 4 раз в день, при приеме лоперамида отмечал положительный эффект. 13 июня 2024 г. жидкий стул участился до 10 раз в сутки, повысилась температура тела до 38 °С, пациент начал прием парацетамола. 15 июня 2024 г. пациент отметил появление сгустков крови в стуле с частотой 7–8 раз в сутки, продолжил прием лоперамида с временным положительным эффектом. В связи с прогрессирующим ухудшением самочувствия 19 июня 2024 г. пациент вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован в Городскую инфекционную больницу № 30 им. С.П. Боткина, где проходил стационарное лечение с диагнозом «острый гастроэнтерит». За время госпитализации получал цефтриаксон, левофлоксацин, метронидазол, ванкомицин перорально, нифуроксазид, инфузионную, спазмолитическую, ферментную и гастропротективную терапию. Был обследован на острые кишечные инфекции, дизентерийную группу, клостридиальные токсины — отрицательно. За время нахождения в инфекционной больнице была проведена видеоилеоколоноскопия без взятия биопсии, на основании эндоскопической картины был установлен предварительный диагноз ЯК, который не был верифицирован гистологически.

В связи с исключением кишечных инфекций и подозрением на ЯК 28 июня 2024 г. пациент был переведен в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», где при поступлении в общем анализе крови были выявлены: нейтрофильный лейкоцитоз до $12,2 \times 10^9/\text{л}$ (повышение количества нейтрофилов до $9,5 \times 10^9/\text{л}$), относительная лимфопения (13,5%), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин — 119 г/л). Была назначена инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная и симптоматическая терапия, но 29 июня 2024 г. пациент по собственной инициативе оформил категорический отказ от дальнейшего нахождения и лечения стационаре, был выписан с рекомендациями на амбулаторный этап лечения.

Далее в тот же день отказа от лечения в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» по скорой помощи был госпитализирован в СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», где получал антибакте-

риальную терапию, препараты 5-АСК ректально и терапию преднизолоном по 160 мг в сутки в течение семи дней. В связи с отсутствием положительного эффекта 5 июля 2024 г. был переведен в гастроэнтерологическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Жалобы при повторном поступлении: жидкий частый стул до 10 раз в сутки с примесью крови, умеренная боль в животе, субфебрильная температура. Отмечено ухудшение лабораторных показателей: снижение гемоглобина до 95 г/л, относительная лимфопения (9,3%), тромбоцитоз ($730 \times 10^9/\text{л}$). По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) кишечника было выявлено утолщение до 8,0 мм стенки левой половины толстой кишки на фоне сглаженной гаустрации. С 5 июля 2024 г. получал инфузионную, антибактериальную терапию (метронидазол и ципрофлоксацин), спазмолитическую терапию, месалазин внутрь по 4 г в сутки и ректально по 2 г в сутки, преднизолон по 120 мг в сутки.

8 июля 2024 г. на фоне проводимого лечения пациент отметил незначительное улучшение самочувствия: стул стал реже (до 6 раз в сутки), кашицеобразный, меньше примеси крови в стуле, но сохранялись субфебрильная температура и общая слабость. Присутствовали умеренные боли в животе в левой подвздошной области и в области прямой кишки, которые усиливались во время акта дефекации.

В анализах крови от 9 июля 2024 г. наблюдалось повышение маркеров воспаления С-реактивный белок — 67,2 мг/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 25 мм/ч, гипопроотеинемия (уровень белка — 50 г/л) и гипоальбуминемия (28 г/л), снижение уровня сывороточного железа и гипонатриемия.

10 июля 2024 г. состояние ухудшилось: пациент отметил усиление слабости, боли в животе усилились, приобрели режущий характер, локализовались по всему животу; стул участился до 8 раз в сутки, был жидким, с большим количеством крови и сгустками. По данным рентгенографии органов брюшной полости и УЗИ органов брюшной полости были обнаружены некоторые черты токсической дилатации толстой кишки, но данное осложнение не было подтверждено, так как не изменилась кратность стула, отсутствовали признаки прогрессирующей интоксикации, перфорации полого органа и перитонита, на момент осмотра показаний для экстренного хирургического лечения выявлено не было.

11 июля 2024 г. наблюдалась отрицательная лабораторная динамика в виде нарастания содержания С-реактивного белка, повышения уровня фибриногена, повышения СОЭ, снижения уровня гемоглобина до 89 г/л, снижения уровней альбумина и общего белка. В тот же день был проведен врачебный консилиум, по его итогам сформулирован предположительный основной диагноз: ЯК, тотальное поражение, острое течение, сверттяжелая атака (индекс Мейо 12 баллов), гормональная резистентность. Осложнения: токсическая дилатация толстой кишки (?), хроническая анемия средней степени тяжести смешанного генеза (хронического воспаления, железодефицитная), белково-энергетическая недостаточность. Данный диагноз оставался предположительным, так как отсутствовало гистологическое подтверждение наличия язвенного колита, в то время как в период повторного поступления с учетом картины заболевания проведение видеоилеоколоноскопии было невозможным и состояние кишки оценивалось на основании применения неинвазивных методов. С учетом высокого риска развития осложнений и неблагоприятного прогноза течения заболевания было принято решение о назначении инфликсимаба, но использование данной терапии без подтверждения диагноза ВЗК было невозможным (в опыте центра ВЗК имелись случаи, когда под «маской» ВЗК аналогичным образом прогрессировали заболевания иного генеза) [7, 16]. Соответственно, с целью гистологической верификации диагноза от 11 июля 2024 г. и обеспечения возможности проведения терапии инфликсимабом была выполнена ректороманоскопия с забором биоптатов, эндоскоп был проведен до нисходящей ободочной кишки. Эндоскопическая картина: на всем протяжении слизистая оболочка гиперемированная, отечная, с эрозиями и глубокими язвенными дефектами диаметром 0,5–1,2 см, покрытыми фибрином. В сигмовидной кишке определяются псевдополипы на широком основании размерами 0,5×0,5 — 1,0×1,0 см округлой и овальной формы. Выполнена биопсия из сигмовидной и прямой кишки.

Пациент находился в отделении анестезиологии и реанимации с целью активного наблюдения и осуществления интенсивной терапии. Проводилась инфузионная, гастропротективная, антибактериальная терапия (меропенем и ванкомицин), коррекция электролитных расстройств, антикоагулянтная и дезагрегантная терапия, был продолжен прием месалазина

и преднизолона в прежнем объеме, выполнялась коррекция гипоальбуминемии. По причине белково-энергетической недостаточности и осложненного течения язвенного колита было назначено энтеральное питание через назогастральный зонд. На фоне уровня гемоглобина менее 80 г/л проводились трансфузии эритроцитарной массы.

В рамках обследования 12 июля 2024 г. также была выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства: КТ-картина баллонообразного расширения толстой кишки с наличием уровней жидкости. КТ-признаки панколита, воспалительных изменений стенки двенадцатиперстной кишки. Изъязвления в стенке восходящей ободочной кишки. Выпот в брюшной полости и полости малого таза. В зоне сканирования плевральный выпот ($S>D$), дисковидный ателектаз базальных отделов справа; выпот в полости перикарда.

По состоянию на 12 июля 2024 г. была отмечена некоторая положительная лабораторная динамика: снижение уровня лейкоцитов с 11,4 до $7,5 \times 10^9$ /л, С-реактивного белка с 90,0 до 55,2 мг/л, фибриногена с 9,07 до 8,07 г/л, но при этом зарегистрирована абсолютная лимфоцитопения. При исследовании уровня фекального кальпротектина было выявлено его выраженное повышение (более 1800,0 мкг/г). Были проведены исследования для определения инфекционных агентов: ДНК цитомегаловируса, токсины А и В *Clostridium difficile* — отрицательно.

Гистологическое исследование биоптатов было проведено в ускоренном порядке, результаты были получены 15 июля 2024 г.: биоптаты слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки с хроническим выраженным воспалением, эрозиями, криптами, крипт-абсцессами, изъязвлением в прямой кишке, деформацией крипт, фокусами снижения слизеобразования, базальным плазмозитозом. Общее гистологическое заключение: Эрозивно-язвенный проктосигмоидит. Псевдополипы сигмовидной кишки. Морфологическая картина более характерна для ВЗК — возможно, ЯК.

В тот же день, 15 июля 2024 г., было отмечено повышение уровня прокальцитонина до 0,811 нг/мл.

Таким образом, по результатам инструментального обследования и гистологического заключения был сформулирован основной диагноз: ЯК, острое течение, тотальное поражение, сверхтяжелая атака (индекс Мейо

12 баллов), гормональная резистентность. Осложнения: хроническая анемия средней тяжести смешанного генеза (хронического воспаления, железодефицитная); белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени с полисерозитом (двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит); дисэлектролитемия, токсическая дилатация толстой кишки. Сопутствующий диагноз: язвенная болезнь, ремиссия; рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки; эрозивный гастрит; дуодено-гастральный рефлюкс желчи; поверхностный дуоденит; хронический панкреатит. После гистологического подтверждения диагноза была инициирована «терапия спасения»: ввиду сверхтяжелой атаки ЯК и отсутствия клинического улучшения на фоне применения препаратов 5-АСК и глюкокортикоидов пациенту 15 июля 2024 г. была проведена инициация ГИБТ препаратом инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела.

С 16 июля 2024 г., после проведенной накануне первой инфузии инфликсимаба, был зафиксирован положительный ответ на ГИБТ: пациент отметил снижение интенсивности болей в животе, слабость стала меньше, стал менее выраженным синдром интоксикации, температура тела не повышалась. В связи с повышением активности амилазы и липазы крови к терапии был добавлен октреотид.

17 июля 2024 г. в динамике отмечалось дальнейшее улучшение самочувствия: боли в животе практически отсутствовали, стал реже — до 5 раз в сутки, примесь крови в стуле отсутствовала. Лабораторно обнаружен незначительный рост уровней общего белка и альбумина. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени.

18 июля 2024 г. отмечена положительная лабораторная динамика в виде значительного снижения уровня С-реактивного белка до 16,0 мг/л (по сравнению со значением 162,7 мг/л от 16 июля 2024 г.).

Тем не менее 19 июля 2024 г. произошло резкое ухудшение состояния пациента: рецидив болей во всех отделах живота, появление вздутия живота и перитонеальных симптомов, повышение температуры тела до субфебрильных значений. С целью исключения осложнений ЯК в тот же день пациенту была выполнена лапароскопия с дальнейшей конверсией доступа в срединную лапаротомию. Выписка из протокола операции: В брюшной полости определяется до 100 мл серозного

выпота. Петли тонкой кишки увеличены до 2 см. Толстая кишка на всем протяжении раздута до 15 см, с истонченной стенкой, с участками темно-багрового цвета на всем протяжении. В нисходящем отделе ободочной кишки фиксирована прядь сальника, при отделении которой выявлен участок кишки размером 3×1 см, темно-багрового цвета, с перфорационным отверстием. В ректосигмоидном отделе толстой кишки стенка утолщена, без трофических нарушений, умеренно гиперемирована. Выполнена субтотальная колэктомия с выведением на переднюю брюшную стенку концевой илеостомы по Бруку. Толстая кишка заглушена над тазовой брюшиной. Установлен диагноз: ЯК, острое течение, тотальное поражение, сверхтяжелая атака. Токсическая дилатация толстой кишки с прикрытой перфорацией. Препарат: толстая кишка от слепой до верхнеампулярного отдела, с червеобразным отростком и 15 см подвздошной кишки. На разрезе — инфильтрация слизистой и множественные язвы от ректосигмоидного отдела толстой кишки до слепой кишки.

В раннем послеоперационном периоде обращали на себя внимание значительный лейкоцитоз — $22,3 \times 10^9/\text{л}$, абсолютная нейтрофилия и абсолютная лимфоцитопения. 20 июля 2024 г. пациент был экстубирован, переведен на самостоятельное дыхание. Илеостома функционировала, стул и газы через нее отходили. На фоне анальгетической терапии болевой синдром был не выражен, отмечалась субфебрильная температура, жалоб активно не предъявлял.

21 июля 2024 г. отмечена отрицательная лабораторная динамика: нарастание лейкоцитоза до $29,3 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня С-реактивного белка до 215,1 мг/л, повышение уровня фибриногена до 8,99 г/л, умеренная тромбоцитопения до $140 \times 10^9/\text{л}$, сохранялась абсолютная лимфоцитопения. На фоне отрицательной лабораторной динамики и интраабдоминальной инфекции пациент был включен в программу лечения сепсиса, появились признаки полиорганной недостаточности. Выявлены маркеры поражения печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 69,0 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 88,0 Ед/л, билирубин прямой — 23,3 мкмоль/л. Уровень прокальцитонина — 61,24 нг/мл.

С 22 июля 2024 г. фиксировалось повышение температуры тела до фебрильных значений.

В ночь на 23 июля 2024 г. лабораторно отмечено снижение лейкоцитоза, выраженная тромбоцитопения ($35 \times 10^9/\text{л}$), нарастание

прокальцитонина (>100 нг/мл), гипонатриемия, абсолютная лимфоцитопения. Отмечено ухудшение состояния: нарастание слабости, появление одышки, двусторонние хрипы в легких, усиление болей в животе, тахикардия, снижение артериального давления (90/50 мм рт.ст.). По результатам рентгенологического исследования было выявлено развитие альвеолярного отека легких. К терапии была подключена гемодинамическая поддержка (норадреналин в дозе 0,2 мкг/кг в минуту), пациент был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких. Несмотря на проводимую интенсивную терапию и комплексную поддержку, состояние продолжало ухудшаться и в 19:05 23 июля 2024 г. был констатирован летальный исход.

Посмертный клинический диагноз не противоречил патологоанатомическому диагнозу: Тотальный ЯК с токсической дилатацией толстой кишки, перфоративными язвами восходящей ободочной кишки. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Операция 19.07.2024 г.: лапаротомия, субтотальная колэктомия с наложением илеостомы по Бруку. Осложнения основного заболевания: Абдоминальный сепсис (фибринозный перитонит с множественными некрозами висцеральной брюшины, печени, двусторонняя сливная пневмония в нижних долях). Паренхиматозная дистрофия миокарда печени, почек. Отек легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, общее время от развития первых симптомов заболевания до наступления летального исхода составило 43 дня, дебют заболевания протекал в форме сверхтяжелой атаки с дальнейшим клиническим ухудшением после непродолжительного периода улучшения самочувствия, отмеченного после первой инфузии инфликсимаба. Отмечено развитие ранних сочетанных осложнений: токсическая дилатация толстой кишки, перфорация толстой кишки, перитонит, анемия, белково-энергетическая недостаточность, вторичный иммунодефицит. Развитие нескольких жизнеугрожающих осложнений при ЯК встречается достаточно редко (в 2% случаев) и ассоциировано с повышенным риском наступления неблагоприятного исхода [1]. Несмотря на экстренно проведенную колэктомию, сочетание этих осложнений в раннем послеоперационном периоде привело к развитию абдоминального сепсиса, полиорганной недостаточности и смерти.

В клинической практике при первичном обращении пациента с жалобами на учащенный жидкий стул с примесью крови, болями в животе важной является настороженность врача не только в отношении возможного наличия у пациента ВЗК, но и в отношении потенциального риска развития фульминантных жизнеугрожающих осложнений данного заболевания.

Крайне важной мерой является своевременное проведение диагностического поиска в полном объеме с целью максимально быстрого назначения оптимального лечения и избежания развития жизнеугрожающих осложнений, проведения инвалидизирующих операций, наступления летального исхода.

В данном случае при выполнении первой видеоилеоскопии не была проведена мультифокальная биопсия, что не позволило гистологически сразу же верифицировать диагноз ЯК и приступить к усилению консервативной терапии препаратами ГИБТ при первой возможности. Полноценное обследование в специализированном стационаре СПбГБУЗ «Елизаветинская больница» не было проведено по организационной причине — пациент по собственной инициативе покинул лечебное учреждение. Не только своевременная диагностика и рационально подобранная персонифицированная терапия, но и приверженность пациента является важным компонентом успешно проведенного лечения. К сожалению, первоначальный отказ пациента от лечения в профильном стационаре и поздняя гистологическая верификация диагноза привели к задержке назначения «терапии спасения» ингибитором фактора некроза опухоли α . На фоне стероидрезистентного течения ЯК инициированная ГИБТ препаратом инфликсимаб первоначально вызвала улучшение клинических и лабораторных показателей, но, по-видимому, не смогла остановить или замедлить каскад уже развернувшегося иммуновоспалительного деструктивного процесса в толстой кишке.

Действительно, 20–30% случаев сверхтяжелой атаки стероидрезистентного ЯК заканчивается колэктомией даже в случае применения «терапии спасения» инфликсимабом [4, 17]. Основными причинами отсутствия ответа на инфликсимаб или потери ответа при первоначальном улучшении являются низкая концентрация препарата, выработка антител к препарату и переключение иммуновоспалительного процесса на другие цитокиновые пути [18, 19].

Представленный клинический случай подчеркивает актуальность проблемы ВЗК, подтверждает то, что, несмотря на достигнутый прогресс в этой области, диагностика и лечение данной категории заболеваний остаются вызовом в современной гастроэнтерологической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента 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.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология. 2023;22(3):10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
2. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и др. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
3. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical

- Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
4. Burisch J., Katsanos K.H., Christodoulou D.K. et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort — An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):198–208. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy154>.
 5. Chi K. Epidemiology: Rising in the East. *Nature*. 2016;540(7634):S100–S102. <https://doi.org/10.1038/540S100a>.
 6. Успенский Ю.П., Шабров А.В., Иванов С.В. и др. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;2:64–76. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76>.
 7. Успенский Ю.П., Петров С.В., Фоминых Ю.А. и др. Клинические особенности лечения язвенного колита и болезни Крона в Санкт-Петербурге: опыт работы Городского центра воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2024;31(1):32–40. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.1.32-40>.
 8. Успенский Ю.П., Сарана А.М., Мелентьева Л.Н. и др. Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(4):38–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>.
 9. Flynn S., Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051–1062. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>.
 10. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А. и др. Гангренозная пиодермия у пациента с дебютом воспалительного заболевания кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;9(217):261–273. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-261-273>.
 11. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А. и др. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Клинический случай с развитием гангренозной пиодермии. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(1):153–175. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014>.
 12. 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>.
 13. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А. и др. Клинический случай развития гангренозной пиодермии у пациентки с язвенным колитом. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(S):166–167.
 14. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(S):107–108.
 15. 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>.
 16. Успенский Ю.П., Иванов, С.В., Фоминых Ю.А. и др. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.72.18.006>.
 17. Tamir-Degabli N., Maharshak N., Cohen N.A. Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: Current Practice and a Look to the Future. *Turk J Gastroenterol*. 2023;34(6):576–583. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.23103>.
 18. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya D.R., Iqbal T.H., Taylor S.A., Smith M., Brookes M., Hansen R., Hawthorne A.B. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
 19. Marsal J., Barreiro-de Acosta M., Blumenstein I., Cappello M., Bazin T., Sebastian S. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:897936. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897936>.
-

REFERENCES

1. Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russian). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
2. Shelygin Yu. A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russian). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
3. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
4. Burisch J., Katsanos K.H., Christodoulou D.K. et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort — An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):198–208. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy154>.

5. Chi K. Epidemiology: Rising in the East. *Nature*. 2016;540(7634):S100–S102. <https://doi.org/10.1038/540S100a>.
6. Uspenskiy Y.P., Shabrov A.V., Ivanov S.V., Fominykh Y.A., Shotik A.V. Basic therapy of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg: Results of a multicenter study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;2:64–76. (In Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76>.
7. Uspenskiy Y.P., Petrov S.V., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V. et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in St. Petersburg: experience of the city inflammatory bowel disease center. *Pharmateca*. 2024;31(1):32–40. (In Russian). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.1.32-40>.
8. Uspenskiy Yu.P., Sarana A.M., Melentyeva L.N. et al. The First Saint Petersburg Regional Inflammatory Bowel Diseases Registry on the Basis of the Regional Health Information System: Principles of Functioning, Testing Results, Plan of Development. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(4):38–57. (In Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>.
9. Flynn S., Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051–1062. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>.
10. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A. et al. Gangrenous pyoderma in a patient with the debut of inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 9(217):261–273. (In Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-261-273>.
11. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A. et al. Skin manifestations of inflammatory bowel diseases. A clinical case with the development of gangrenous pyoderma. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(1):153–175. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014>.
12. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Oral lesions in Crohn's disease (clinical case). *Medical alphabet*. 2023;34:20–23. (In Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-20-23>.
13. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A. et al. Clinical case of gangrenous pyoderma development in a patient with ulcerative colitis. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(S):166–167. (In Russian).
14. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Oral lesions in inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(S):107–108. (In Russian).
15. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Oral lesions in inflammatory bowel diseases. *Doctor*. 2021;32(10):25–27. (In Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-04>.
16. Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A. et al. Features of the complicated course and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.72.18.006>.
17. Tamir-Degabli N., Maharshak N., Cohen N.A. Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: Current Practice and a Look to the Future. *Turk J Gastroenterol*. 2023;34(6):576–583. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.23103>.
18. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
19. Marsal J., Barreiro-de Acosta M., Blumenstein I., Cappello M., Bazin T., Sebastian S. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:897936. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897936>.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 27.08.24

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University Therapeutic Journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью,

автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на них, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru, а также через сайт <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Unther-journal>. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить, отправив письмо на tervestnik@mail.ru, или скачать на сайте <https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/utj/>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. *В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.*

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоя-

щему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале University Therapeutic Journal (Университетский терапевтический вестник) и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. ЗАГЛАВИЕ (TITLE). Оно должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Печатаются курсивом с указанием имени, отчества и фамилий авторов, с выравниванием по левому краю. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. После фамилии надстрочным знаком указывается номер учреждения, если их несколько. На следующих строках обычным шрифтом с выравниванием по левому краю указываются полные названия и почтовые адреса учреждений, в которых работают авторы. Далее указываются данные контактного лица с выравниванием по левому краю: имя, фамилия и отчество, должность и место работы, электронная почта.

Пример оформления на русском языке:**ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ**

© Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова³

¹Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

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

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

3. РЕЗЮМЕ (ABSTRACT) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов). Его помещают перед текстом статьи, выравнивание по ширине. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University Therapeutic Journal» (Университетский терапевтический вестник) и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методику проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом

сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА (KEYWORDS). От 3 до 10, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.

5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

6. Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).

7. При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов. Данная информация должна быть переведена на английский язык.

8. ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2021;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в

порядке упоминания [1, 2, 3 и т.д.]. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

В оригинальных статьях допускается цитирование, как правило, не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать большинство публикаций за последние 5 лет.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065>.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты, диссертации:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Камакин Н.Ф. Пути гомеостатирования в крови инкретируемых пищеварительными железами гидролаз, их анаболическая и регуляторная роль: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 1985.

Патенты:

Баженов А.Н., Илюшина Л.В., Плесовская И.В., изобретатели; Баженов А.Н., Илю-

шина Л.В., Плесовская И.В., правопреемник. Методика лечения при ревматоидном артрите. Патент РФ RU 2268734. 27 января 2006 г.

Приказы:

Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib3c8k800071923> (дата обращения: 23.04.2024).

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. <https://doi.org/10.17816/PED9547-52>. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. (In Russian). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121>. EDN: CXRCMN.

Перевод и транслитерация

Если публикация написана **на русском языке** (на кириллице) и существует официальный перевод на английский язык, нужно привести этот вариант. Если официального перевода нет, следует перевести название публикации на английский язык самостоятельно. В конце описания в скобках указать язык издания.

Если цитируемая статья написана **на английском** (немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), *ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования* и в списке литературы, и в References. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinske jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать систему BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). *Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN.*

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. *Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует перевести на английский язык самостоятельно.*

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog), PubMed. *В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI.* Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать **на английском языке и полностью**, то есть Moscow, а не «Moskva» и не «M.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. Название издательства для ссылок в References **следует только транслитерировать** (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Приказы, указы, постановления и другие официальные документы, а также патенты транслитерируются.

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. Vol. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. (In Russian). <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065>.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000: 516–519. (In Russian).

Авторефераты, диссертации:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Kamakin N.F. Ways of homeostatization of hydrolases secreted by digestive glands in the blood, their anabolic and regulatory role. MD dissertation. Tomsk; 1985. (In Russian).

Патенты:

Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734. 2006 Jan 27. (In Russian).

Приказы:

Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 N 1130n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib-3c8k800071923> (accessed: 23.04.2024). (In Russian).

Описание интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47> (accessed: 11.09.2013).

**Пример списка литературы
(References):****ЛИТЕРАТУРА**

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0231>.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informationsnyy humanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0231>.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). Названия всех разделов, а также резюме и ключевые слова, печатаются прописными буквами полужирным шрифтом с выравниванием по левому краю.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы.

Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают

вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге,

получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес Автора по запросу от Автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

E-mail: tervestnik@mail.ru

Сайты журнала:

<https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/utj>

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

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.

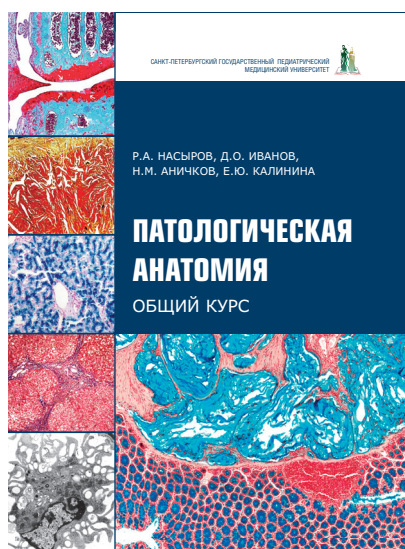
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

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/>
