

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2025, ТОМ 7, № 2

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)

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)

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. 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 59. Дата выхода 20.06.2025.

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

- Юрий Владимирович Егай** — к.м.н., Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Елена Игоревна Ермоленко** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский университет, Институт экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Дмитрий Владимирович Захаров** — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Лариса Арсентьевна Звенигородская** — д.м.н., профессор, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова (г. Москва, Российская Федерация)
- Дмитрий Дмитриевич Зотов** — к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- 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, Международный университет фундаментального обучения (г. Париж, Франция)
- 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)
- Виктор Степанович Мякотных** — д.м.н., профессор, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, 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 Ариэль (г. Ариэль, Израиль)
- Игорь Геннадиевич Никитин** — д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Российская Федерация)
- Валерия Павловна Новикова** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Андрей Григорьевич Обрезан** — д.м.н., профессор, Международная клиника СОГАЗ, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Яна Артуровна Орлова** — д.м.н., профессор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Российская Федерация)
- Михаил Алексеевич Осадчук** — д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова (Сеченовский Университет) (г. Москва, Российская Федерация)
- Марина Федоровна Осипенко** — д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Российская Федерация)
- Ольга Александровна Осипова** — д.м.н., профессор, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Российская Федерация)
- 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 Самонов** — 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)
- 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 2

Scientific and practical journal

HEAD EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

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

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. Volodgina — 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)

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)

**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 Lithuania, Saint Petersburg
194100 Russian Federation)
NOI Foundation “Healthy Children —
the Future of the Country”
(Address: 31, bldg. 2, apt. 53
Parashyutnaya str., Saint Petersburg
197371 Russian Federation).

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

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

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

Layout project: Titova L.A.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Barysheva A.Yu.

Proof-reader: Krivonosikova K.V.

Layout: Varlamova I.N.

Address for correspondence:

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100,
Russian Federation.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

Please send articles to:

tervestnik@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 24.
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 Lithuania,
Saint Petersburg
194100 Russian Federation.
Order 59. Release date 20.06.2025.

**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.**

- Yuriy V. Egai** — Cand. Sci. (Med.), Hospital for war veterans, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Elena I. Ermolenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Dmitriy V. Zakharov** — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Larisa A. Zvenigorodskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov (Moscow, Russian Federation)
- Dmitriy D. Zotov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Vadim A. Zubarev** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, University “Reaviz” (St. 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, International University of Fundamental Studies (Paris, France)
- 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)
- Victor S. Myakotnykh** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russian Federation)
- Kyamala N. Nadzhafova** — Cand. Sci. (Med.), Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yaron Niv** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Internal Medicine Ariel University (Ariel, Israel)
- Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation)
- Valeria P. Novikova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Andrey G. Obrezan** — Dr. Sci. (Med.), Professor, International Clinic SOGAZ, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yana A. Orlova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russian Federation)
- Mikhail A. Osadchuk** — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
- Marina F. Osipenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation)
- Olga A. Osipova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Belgorod State National Research University (Belgorod, Russian Federation)
- 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)
- 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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>Д.О. Иванов, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Т.В. Вавилова, Е.А. Яковлева, А.Д. Кокарева, Д.В. Захаров, П.В. Пугачев, Ю.В. Егай</i>	
Сердечно-сосудистые заболевания: роль кишечной проницаемости и микробиоты	7

ОБЗОРЫ

<i>В.В. Комар, М.М. Галагудза, Ю.П. Успенский, Р.А. Насыров</i>	
Дисфункция плаценты при материнском ожирении — ключевой механизм фетального программирования метаболического синдрома у плода.....	17
<i>Р.Ф. Махматов, А.Д. Исмаилова</i>	
Современные концепции патогенеза синдрома раздраженного кишечника у детей. Обзор литературы.....	32
<i>Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Е.О. Матвеева</i>	
Электрогастроэнтерография в гастроэнтерологии — хорошо забытое старое ...	40
<i>А.В. Сантимов, С.В. Гречаный, Г.А. Новик</i>	
История изучения ювенильной фибромиалгии: к 40-летию первого описания. Часть I. Эпидемиология, этиология и патогенез, диагностические критерии	47

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>М.В. Соловьев, В.Е. Агеева, А.С. Залевская</i>	
Качество жизни комбатантов с сопутствующей гастроэнтерологической патологией	73
<i>М.А. Нёма, В.Н. Минеев, Р.Г. Муркина, В.В. Садовая</i>	
Ассоциация плазменных уровней эктопического вкусового рецептора TAS2R5 с клинико- функциональными характеристиками бронхиальной астмы	84
<i>В.Д. Кирчанова, Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, С.В. Баирова</i>	
Факторы, определяющие приверженность к терапии у законных представителей пациентов детского возраста	93
<i>А.К. Иорданишвили</i>	
Съемные зубные протезы: характеристика пользователей и выживаемости	103

СОДЕРЖАНИЕ

EDITORIAL

<i>D.O. Ivanov, Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominih, T.V. Vavilova, E.A. Yakovleva, A.D. Kokareva, D.V. Zakharov, P.V. Pugachev, Yu.V. Egay</i>	
Cardiovascular diseases: the role of intestinal permeability and microbiota.....	7

REVIEWS

<i>V.V. Komar, M.M. Galagudza, Yu.P. Uspenskiy, R.A. Nasyrov</i>	
Placental dysfunction in maternal obesity — a key mechanism of fetal programming of metabolic syndrome	17
<i>R.F. Makhmutov, A.D. Ismailova</i>	
Modern concepts of the pathogenesis of irritable bowel syndrome in children. Literature review.....	32
<i>Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominykh, E.O. Matveeva</i>	
Electrogastroenterography in gastroenterology is a well-forgotten old thing	40
<i>A.V. Santimov, S.V. Grechaniy, G.A. Novik</i>	
History of the study of juvenile fibromyalgia: on the 40th anniversary of the first description. Part I. Epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnostic criteria	47

ORIGINAL PAPERS

<i>M.V. Soloviev, V.Ye. Ageeva, A.S. Zalevskaya</i>	
Quality of life of combatants with concomitant gastroenterological pathology	73
<i>M.A. Nyoma, V.N. Mineev, R.G. Murkina, V.V. Sadovaya</i>	
Association of plasma levels of the TAS2R5 ectopic taste receptor with clinical and functional characteristics of bronchial asthma.....	84
<i>V.D. Kirchanova, L.V. Sakhno, I.V. Koltuntseva, S.V. Bairova</i>	
Factors determining adherence to therapy among legal representatives of pediatric patients.....	93
<i>A.K. Iordanishvili</i>	
Removable dentures: characterization of users and useful life	103

*А.С. Галенко, А.Р. Кацына,
А.А. Казанская, Н.О. Васина*
Выявление факторов риска и предикторов
венозных тромбоэмболических осложнений.... 109

*И.А. Горбачева, Ю.А. Сычева,
Н.В. Барышникова, М.В. Титова, А.Н. Радченко*
Изменения в ротовой полости при применении
ингибиторов протонной помпы 121

*Л.Г. Виноградова, В.Н. Федорец,
А.Н. Александров, Р.З. Пашаев,
А.Н. Гридин, В.Г. Винокуров*
Первый опыт использования системы определения
стимуляционных параметров имплантируемых
эндокардиальных электродов на основе
электрокардиостимулятора «Юниор SR»
у пациентов старших возрастных групп
с непароксизмальной формой фибрилляции
предсердий..... 130

Н.Ю. Кучерова, Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова
Влияние системных глюкокортикостероидов
на жесткость сосудистой стенки у пациентов
с язвенным колитом..... 140

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых,
М.Д. Корчагина, А.А. Гнуттов,
О.А. Кизимова, Е.Ю. Калинина*
Современные подходы к диагностике и лечению
атрофического гастрита. Клинический случай ... 145

М.О. Ревнова, И.М. Гайдук, А.А. Калинина
Клинический случай семейной болезни
включения микроворсин. Опыт ведения
ребенка на участке..... 156

С.В. Иванов, А.П. Мироненко
Возможности применения мультикомпонентной
психотерапии при синдроме раздраженного
кишечника: клинический случай..... 166

Е.В. Булычева, Н.И. Москвитцева
Клинический случай аллергической реакции
по типу острой крапивницы
и ангионевротического отека у пациента
с хроническим описторхозом 172

ПОСТПУБЛИКАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Отзыв публикации..... 184

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов..... 185

*A.S. Galenko, A.R. Katsyna,
A.A. Kazanskaja, N.O. Vasina*
Identification of risk factors and predictors
of venous thromboembolic complications 109

*I.A. Gorbacheva, Yu.A. Sycheva,
N.V. Baryshnikova, M.V. Titova, A.N. Radchenko*
Oral cavity changes with proton pump
inhibitors..... 121

*L.G. Vinogradova, V.N. Fedorets,
A.N. Aleksandrov, R.Z. Pashayev,
A.N. Gridin, V.G. Vinokurov*
The first experience of the application
of cardiac “Junior SR” pacemaker-based
system for the measurement of implantable
constant endocardial ventricle leads
parameters in patients of older age groups
with non-paroxysmal type of auricular
fibrillation 130

N.Yu. Kucheroва, L.V. Tarasova, Yu.V. Tsyganova
Effect of systemic glucocorticosteroids
on vascular wall stiffness in patients
with ulcerative colitis..... 140

CLINICAL CASE

*Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominykh,
M.D. Korchagina, A.A. Gnutov,
O.A. Kizimova, E.Yu. Kalinina*
Modern approaches to diagnosis and treatment of
atrophic gastritis. Clinical case..... 145

M.O. Revnova, I.M. Gaiduk, A.A. Kalinina
A clinical case of a familial disease involving
microvilli. The experience of leading
a child on the site 156

S.V. Ivanov, A.P. Mironenko
Possibilities of multicomponent
psychotherapy in irritable bowel
syndrome: the clinical case..... 166

E.V. Bulycheva, N.I. Moskvitseva
A clinical case of an allergic reaction of the type
of acute urticaria and angioedema in a patient
with chronic opisthorchiasis 172

POST-PUBLICATION CHANGES

Retraction note..... 184

INFORMATION

Rules for authors 185

УДК [616.12-008.331.1+616.13.002.2-004.6+616.831-005.4]-579.262+616.34-008.87
DOI: 10.56871/UTJ.2025.43.18.001

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: РОЛЬ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И МИКРОБИОТЫ

© Дмитрий Олегович Иванов¹, Юрий Павлович Успенский¹,
Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Татьяна Владимировна Вавилова², Елизавета
Александровна Яковлева¹, Анна Дмитриевна Кокарева¹, Дмитрий Владимирович
Захаров¹, Павел Вячеславович Пугачев¹, Юрий Владимирович Егай¹

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

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

Для цитирования: Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Вавилова Т.В., Яковлева Е.А., Кокарева А.Д., Захаров Д.В., Пугачев П.В., Егай Ю.В. Сердечно-сосудистые заболевания: роль кишечной проницаемости и микробиоты. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):7–16. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.43.18.001>

Поступила: 13.01.2025

Одобрена: 20.02.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены во всем мире. Относительно недавно ученые начали изучать состав кишечного микробиома как одного из важнейших факторов, способствующих развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Активно изучается действие структурных компонентов и метаболитов бактерий, их влияние на развитие системного воспаления. В последние годы внимание ученых направлено также на изучение проницаемости кишечной стенки как на важнейший патогенетический фактор, дающий начало негативному влиянию микрофлоры кишечника на организм. В данном обзоре описаны современные представления о роли кишечной проницаемости и микробиоты в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота, кишечный барьер, повышенная проницаемость, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемия миокарда, стенокардия, атеросклероз, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность

CARDIOVASCULAR DISEASES: THE ROLE OF INTESTINAL PERMEABILITY AND MICROBIOTA

© Dmitry O. Ivanov¹, Yuriy P. Uspenskiy¹, Yulia A. Fominih^{1, 2},
Tatjana V. Vavilova², Elizaveta A. Yakovleva¹, Anna D. Kokareva¹,
Dmitry V. Zakharov¹, Pavel V. Pugachev¹, Yuriy V. Egay¹

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

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

Contact information: Yuriy V. Egay — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: yo.yuriy@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8967-2898> SPIN: 7462-6750

For citation: Ivanov DO, Uspenskiy YuP, Fominih YuA, Vavilova TV, Yakovleva EA, Kokareva AD, Zakharov DV, Pugachev PV, Egay YuV. Cardiovascular diseases: the role of intestinal permeability and microbiota. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):7–16. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.43.18.001>

Received: 13.01.2025

Revised: 20.02.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Cardiovascular diseases are widespread all over the world. Recently, scientists have begun to study the composition of the intestinal microbiome as one of the most important factors contributing to the development of arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. The effect of structural components and metabolites of bacteria and their influence on the development of systemic inflammation are actively studied. Also in recent years, the attention of scientists has been directed to the study of the state of permeability of the intestinal wall as the most important pathogenetic factor that gives rise to the negative impact of intestinal microflora on the body. This review describes the current understanding of the role of intestinal permeability and microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases.

KEYWORDS: intestinal microbiota, intestinal barrier, increased permeability, cardiovascular diseases, arterial hypertension, coronary heart disease, angina pectoris, atherosclerosis, myocardial infarction, heart failure

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) называют эпидемией XXI века. Заболеваемость ими занимает 1-е место во всем мире среди причин смертности (52–55% всех случаев) и инвалидизации [1, 2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 г. от ССЗ умерло около 17,3 млн человек, что составляло 30% общего количества умерших в мире. В целом в экономически развитых странах ССЗ составляют 230–250 случаев на 1000 населения, т.е. поражен каждый четвертый человек. В России ими страдает примерно 31 млн человек [1, 3]. По данным Росстата, в 2018 году ССЗ явились ведущей причиной смертности, было зарегистрировано 841 915 случаев [4].

В последние годы активно изучается роль кишечной микробиоты в развитии ССЗ. Современные технологии позволяют изучать роль ее состава и видового разнообразия: за последнее десятилетие методы, основанные на культивировании, уступили место методам секвенирования, дающим возможность глубже изучать микробное сообщество кишечника. Микробиота становится новой мишенью для терапевтических манипуляций и «нацеливания» на лечение и профилактику кардиометаболических заболеваний [5, 6].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Кишечная микробиота — это совокупность микроорганизмов кишечника, включающая в себя бактерии, археи, вирусы, грибы и простейшие. Она участвует не только в пищеварении, но и в поддержании целостности кишечного барьера, защите от патогенов, созревании иммунной системы и метаболизме ксенобиотиков. Кроме того, микрофлора ведет себя как эндокринный орган, влияя на регуляцию насыщения, гормональную регуляцию, настроение и поведение человека [7, 8]. Условно микрофлору делят на облигатную (около 90%), факультативную (10%) и транзиторную (1%). Окончательное формирование энтеротипа кишечной микробиоты завершается в 18 месяцев, а «взрослая» формируется к третьему году жизни. С возрастом увеличивается доля условно-патогенных микроорганизмов и факультативных анаэробов, снижается видовое разнообразие, уменьшается синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и муцина, а проницаемость слизистой оболочки кишечника повышается [9].

Здоровые микробные сообщества кишечника характеризуются высоким таксоновым разнообразием, генным богатством микроорганизмов и стабильным функциональным ядром микробиома. Значительные изменения в соотношении между основными типами микрофлоры или появление новых групп бак-

терий вызывают дисбактериоз, способствующий развитию заболеваний. Он характеризуется снижением микробного разнообразия и ростом продукции липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательными бактериями [7]. Дисбактериоз возникает, когда изменения факторов окружающей среды позволяют условно-патогенным микроорганизмам колонизировать кишечник вместо комменсалов, обитающих в норме. Среди причин: изменения в диете, использование антибиотиков, возникновение новых или прогрессирование хронических заболеваний [10].

Изучение представителей кишечной микробиоты может привести к обнаружению новых диагностических признаков. Например, увеличение количества представителей типа *Firmicutes* может указывать на воспалительные процессы и новообразования за счет выделения метаболитов, ослабляющих барьер слизистой оболочки. Бутират-продуцирующие бактерии синтезируют важный метаболит для защиты целостности барьера и сохранения иммунного гомеостаза. Снижение уровня бутирата вызывает дисфункцию кишечного барьера и приводит к экспрессии воспалительных маркеров [11–13].

КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР

Кишечный барьер — это сложная многокомпонентная система, позволяющая поддерживать толерантность к комменсальной микрофлоре и пищевым антигенам, защищая организм от патогенов [10]. Барьер динамичен, на него влияет состав микробиома и активность межклеточных связей, регулируемая гормонами, пищевыми компонентами, медиаторами воспаления и кишечной нервной системой [7, 14].

Кишечный барьер защищает организм от попадания в кровоток патогенных микроорганизмов и токсинов, регулирует всасывание воды, электролитов, питательных веществ. Эти функции обеспечиваются сложной многослойной системой, состоящей из внешнего физического и внутреннего функционального иммунологического барьеров. Данная система включает в себя слой слизи и эпителиальных клеток, связанных между собой плотными контактами. Иммунологический барьер расположен на уровне собственной пластинки слизистой оболочки и кишечной лимфоидной ткани. Он содержит Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, дендритные клетки. В этом слое в ответ на появление

антигенов в просвете кишки продуцируются интерлейкины (ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22) и γ -интерферон (рис. 1) [14–17]. Комплексы плотных контактов состоят из трансмембранных белков окклюдина, трицеллюлина и различных белков семейства клаудина, которые фиксируются друг к другу в межклеточном пространстве. Клаудины формируют «запечатывающие» соединения и образуют поры, регулирующие транспорт воды и электролитов. Белки *Zonula occludens* (ZO-1, ZO-2 и ZO-3) связывают цитоскелет клетки с трансмембранными белками плотных контактов [15, 18].

Микробиота является одним из центральных регуляторов проницаемости кишечного барьера. При воспалительных заболеваниях кишечника слой слизи становится проницаемым для бактерий и позволяет им нарушать барьер. Разрушение плотных контактов при обширном повреждении кишечного эпителия ведет к проникновению крупных чужеродных молекул и даже целых бактерий во внутреннюю среду организма, т.к. в условиях повышенной проницаемости субстраты из просвета кишечника перемещаются в кровоток. Это может приводить к развитию как локального, так и системного воспаления (рис. 2) [15, 19].

Нарушение кишечного барьера также называют «синдромом дырявого кишечника» (Leaky Gut Syndrom). Это состояние приводит к развитию ряда патологий, среди которых ожирение, ССЗ, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, некоторые аутоиммунные заболевания [7].

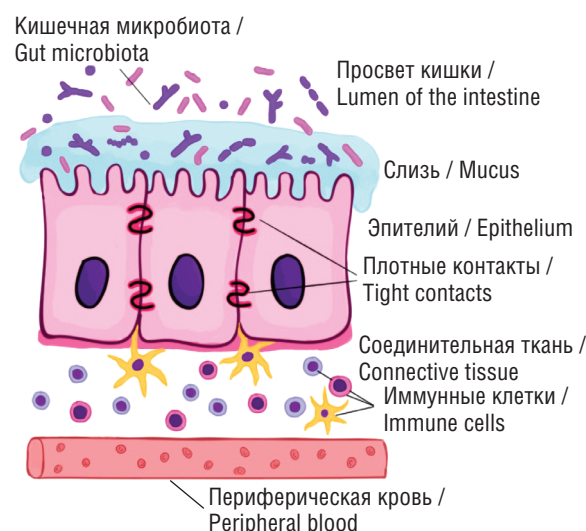


Рис. 1. Кишечный барьер в норме

Fig. 1. Normal intestinal barrier

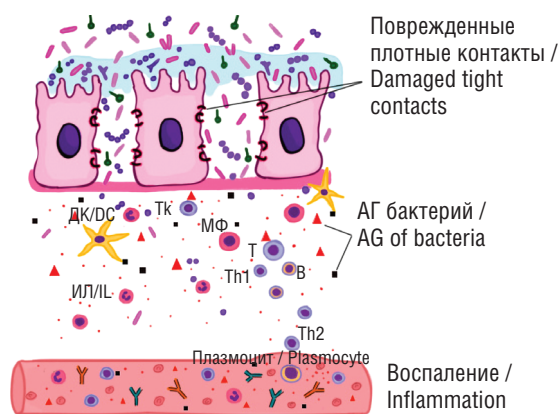


Рис. 2. Кишечный барьер с повышенной проницаемостью: АГ — антигены; ДК — дендритные клетки; ИЛ — интерлейкины; МФ — макрофаги; Т, В — лимфоциты; Tk — Т-киллеры; Th1, Th2 — Т-хелперы

Fig. 2. Intestinal barrier with increased permeability: AG — antigens; DC — dendritic cells; IL — interleukins; MPh — macrophages; T, B — lymphocytes; Tk — T-killers; Th1, Th2 — T-helper cells

К причинам появления этого синдрома относят прием антибиотиков, физический стресс, старение, длительное употребление алкоголя, хронические воспалительные заболевания кишечника, врожденную неполноценность межклеточных контактов в стенке кишки [7, 20].

О повышенной проницаемости кишечника свидетельствует обнаружение в крови липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, антител к антифлагеллину и антилипиду А и повышение уровня провоспалительных цитокинов. В качестве маркера повышенной проницаемости также рассматривается белок зонулин. Он синтезируется слизистой оболочкой кишечника в ответ на различные стимулы и обратимо регулирует кишечную проницаемость: связываясь с рецепторами плотных контактов, вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, открывая зоны между ними для пассажа веществ. Уровень зонулина может повышаться в крови и кале пациентов с аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа, болезнью Крона, целиакией, шизофренией и хронической болезнью почек [21].

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Теория «атерогенного биома» связывает развитие атеросклероза с метаболитами и генетическим материалом микробиоты кишечника (ТМАО (триметиламин-N-оксид),

ЛПС, КЦЖК, ДНК бактерий). Они влияют на липидный обмен и иммунную реактивность, вызывая хроническое воспаление, что способствует прогрессированию атеросклероза. Некоторые микроорганизмы преобразуют лецитин, L-карнитин и холин из животной пищи в триметиламин (ТМА), который в печени под действием фермента монооксигеназы-3 превращается в ТМАО [2, 22, 23]. ТМАО способствует нарушению обратного транспорта холестерина, ингибированию генов эндотелиоцитов и иммунных клеток, стимуляции образования пенных клеток, повышению адгезии тромбоцитов [19, 23–25]. Некоторые бактерии, особенно грамположительные, способны деконъюгировать желчные кислоты (ЖК), образуя свободные холевые кислоты, которые плохо реабсорбируются в кишечнике. Избыток свободных холевых кислот активирует фарнезопидный X-рецептор в печени, что подавляет фермент 7 α -гидроксилазу (CYP7A1), превращающий холестерин в ЖК. Это приводит к повышению уровня холестерина в крови [26, 27].

Важную роль играет и эндотоксин бактерий (ЛПС). Он выступает сигнальной молекулой для Toll-подобных рецепторов (TLR) 4-го типа [23]. Передача сигналов TLR индуцирует выработку антимикробных пептидов, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, активных форм азота и кислорода [28]. Выработка медиаторов воспаления и окисление липопротеинов низкой плотности приводят к повреждению эндотелия. Интересно, что Toll-подобные рецепторы играют ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Некоторые ученые рассматривают атеросклероз как одно из наиболее значимых системных проявлений ВЗК, предполагая, что механизмы воспаления при ВЗК и атеросклерозе взаимосвязаны и являются звеньями одной цепи [29].

Эффекты ЛПС зависят от его концентрации. В малых количествах он постоянно присутствует в кровотоке, поддерживая гомеостаз, и является неспецифическим активатором метаболических систем клетки. Однако при значительном повышении его уровня в крови эффекты становятся негативными: снижается способность лейкоцитов реагировать на антигены, угнетается бактерицидная активность гранулоцитов, что ослабляет антибактериальную резистентность. Индуцируется образование свободных радикалов, лизосомных ферментов и лейкотриенов, повреждающих клетки. Липополисахариды вы-

сокой плотности (ЛПВП) связываются с ЛПС и, перегружаясь им, оставляют много свободного холестерина в сыворотке. ЛПС также связывается с липополисахаридами низкой плотности (ЛПНП), которые проникают в сосуды, фиксируются на эндотелии, гладких мышцах и макрофагах интимы артерий, связываясь с Toll-подобными рецепторами. Это приводит к повреждению клеток сосудистой стенки и активации макрофагов, которые, поглощая холестерин из ЛПНП, превращаются в пенистые клетки, способствуя образованию атером [3].

ИНФАРКТ МИОКАРДА

На данный момент работы по изучению роли микробиоты при инфаркте миокарда (ИМ) в основном ограничены экспериментами на животных. Их результаты подтверждают роль бактерий кишечника в формировании воспаления в миокарде. Так, при фекальной трансплантации и приеме пробиотиков отмечали уменьшение воспаления, размеров зоны инфаркта и степени гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности (СН) после перенесенного ИМ, улучшение гемодинамики в левом желудочке [8, 30, 31].

В исследовании кишечной микробиоты у людей с постинфарктным кардиосклерозом были установлены дисбиотические изменения: в ротовой жидкости определяли низкие показатели кокковой микробиоты, *Staphylococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Veillonella* spp., отсутствовали *Micrococcus* spp. В кишечнике преобладала аэробная нормобиота, энтерококки, стафилококки, энтеробактерии. Увеличивалось количество условно-патогенных микроорганизмов [6].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Исследования показывали, что состав кишечной микробиоты и ее метаболическая активность у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) существенно отличаются от контрольной группы без ССЗ. У первых в составе микробиома выше содержание фило типа *Bacillota*, к которым относится большинство ТМА-продуцирующих бактерий, выше соотношение *Bacillota/Bacteroidota*, являющееся ключевым показателем дисбиоза. Снижено содержание фило типа *Bacteroidota* — продуцентов основного пула КЦЖК. Вместе с признаками повышения кишечной проницаемости выявляли

повышение количества патогенных микроорганизмов (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Candida*, *Shigella*) у больных ХСН [32, 33].

Однако остается неясным, предшествует ли дисбиоз развитию ССЗ или является его следствием. Наблюдается порочный круг: нарушение кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и поступлению бактериальных продуктов в кровоток, что способствует развитию ХСН. В то же время, нарушение работы сердца при ХСН влияет на ухудшение микроциркуляции кишечника, приводя к нарушению кишечного барьера и увеличению бактериальной транслокации [34–36].

У пациентов с декомпенсированной ХСН выше уровень эндотоксина в крови. Сам ЛПС может дополнительно ухудшать барьерную функцию слизистой оболочки кишки. Индукторами повышения проницаемости выступают и увеличенные сывороточные концентрации фактора некроза α (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 [34]. ФНО α и ИЛ-1 β нарушают обмен кальция в кардиомиоцитах, оказывая отрицательный инотропный эффект, способствуют развитию гипертрофии миокарда, фиброза, апоптоза кардиомиоцитов, снижению сердечного выброса, участвуют в регуляции рецепторов к ангиотензину II типа 1 [37, 38]. С-реактивный белок (СРБ) воздействует на эндотелий сосудов миокарда, повышая продукцию эндотелина-1 (ЕТ-1) и подавляя вазодилатирующий эффект оксида азота. Кроме того, СРБ вызывает активацию системы комплемента по классическому пути. Это ведет к образованию мембрано-атакующего комплекса, который повреждает кардиомиоциты и обладает прокоагулянтной активностью [39, 40].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Патогенез связи АГ и дисбиоза опосредован активацией хронического системного воспаления. Ключевыми процессами являются воспаление сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция [41]. У всех экспериментальных моделей АГ (спонтанно-гипертензивные крысы с эссенциальной формой АГ, Dahl-чувствительные крысы и др.) обнаруживалась общая черта — сниженное разнообразие микробиоты с повышением доли лактатпродуцирующих бактерий. У таких крыс также выявляли повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroides*, снижение количества бактерий,

продуцирующих КЦЖК [32]. При исследовании стенки кишечника у крыс со спонтанной гипертензией выявляли укорочение ворсинок, уменьшение количества бокаловидных клеток, фиброзные изменения. Даже у молодых животных со спонтанной гипертензией в условиях нормотензии обнаружили уменьшение количества белков плотных контактов при нормальной кишечной проницаемости. Это указывает на то, что патологические изменения кишечника предшествуют дебюту АГ. Восстановление баланса кишечного микробиома способствовало снижению АД без применения антигипертензивных средств [34].

Используя знания о роли микробиоты и повышенной кишечной проницаемости в развитии ССЗ, ученые разрабатывают варианты терапии, направленные на данные мишени. Так, широко используются пробиотики для заселения слизистой оболочки и защиты кишечного барьера. В некоторых случаях положительный эффект дают антибиотики (полимиксин В и тобрамицин способствовали снижению концентрации ЛПС, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у пациентов с ХСН). Однако нерациональная антибиотикотерапия может лишь навредить [42]. Перспективны препараты, снижающие выработку ТМАО (конкурентные ингибиторы микробной холин-ТМА-лиазы, моноклональные антитела, генно-инженерные препараты) [43]. Против повышенной кишечной проницаемости может использоваться препарат ребамипид, индуктор образования простагландина E2. Разрабатывают пероральные препараты для поддержания фармакологически активной концентрации бутирата [44]. Некоторые статины (симватин и ловастатин) блокируют образование главного структурного компонента клеточной стенки метанпродуцирующих архей, увеличивая образование водорода в просвете кишки, подавляющее окислительный стресс [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немало научных исследований подтверждают связь между состоянием проницаемости кишечной стенки, составом кишечной микробиоты и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Неоспоримым является тот факт, что состав микрофлоры кишечника пациентов с ССЗ отличается от такового у здоровых лиц. Состояние кишечного барьера играет огромную роль в отношении человека и микробиоты, поскольку он предотвращает попадание патогенов в кровь. Важна профи-

лактика дисбиоза и «синдрома дырявого кишечника»: необходимо избегать необоснованного приема антибиотиков, контролировать употребление алкоголя, соблюдать правильную диету, избегать длительного физического стресса. Хроническое воспаление, вызванное метаболитами бактерий, запускает изменения сосудистой стенки и кардиоваскулярные нарушения. Управление составом микробиоты становится терапевтической мишенью для лечения и профилактики ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глушенко В.А., Ирлиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63.
2. Капустина А.А., Ратникова С.Н., Валеева Л.Л. Изучение сопряженности нарушений метаболизма микробиоты кишечника, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2023». Тюмень: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; 2023:152–153.

3. Маталыгина О.А. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение. Медицина: теория и практика. 2019;4(1): 271–276.
4. Кириченко А.А., Полякова О.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания. Поликлиника. 2020;6:50–53.
5. Карпин В.А., Шувалова О.И. Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания. Журнал Высшие технологии и инновации в науке. Сборник статей ЛП международной научной конференции. СПб.: Гуманитарный национальный исследовательский институт НАЦРАЗВИТИЕ; 2024:10–12. DOI 10.37539/240527.2024.23.78.002.
6. Степанова Э.В., Червинец Ю.В. Анализ микробиоты пищеварительного тракта у людей с постинфарктным кардиосклерозом. Тверской медицинский журнал. 2023;1:315–318.
7. Federica Di Vincenzo, Angelo Del Gaudio, Valentina Petito et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. J. Internal and Emergency Medicine. 2024;190:275–293.
8. Букаевская А.Ю., Яковлев А.Т., Кнышова Л.П. Роль микробиоценоза кишечника в патогенезе острого инфаркта миокарда. Медицинский алфавит. 2022;30:34–36. DOI: 10.33667/207856312022303436.
9. Хазова Е.В., Сафина Д.Д. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(1):104–110. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18024.
10. Карпунина Т.И., Галимзянова А.А., Карпунина Н.С. и др. Взаимодействие микробиоты кишечника с организмом хозяина в состоянии эубиоза и дисбиоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6):105–112. DOI: 10.31146/16828658-ecg-214-6-105-112.
11. Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Чижков П.А. и др. Роль кишечной микробиоты в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2023;24(2):35–39.
12. Лагутина С.Н., Чижков П.А., Зуйкова А.А. и др. Особенности кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Juvenis scientia. 2023;9(3):5–11. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_3_5-11.
13. Маталыгина О.А. Кишечный микробиом как регулятор развития и функционирования нервной системы. Children's Medicine of the North-West. 2022;10(3):42–51.
14. Григорович М.С., Гуровских А.В., Боговарова К.А. синдром повышенной эпителиальной проницаемости: механизмы и клиническое значение на современном этапе. Здравоохранение Чувашии. 2024;2:50–59.
15. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е. и др. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с повышением проницаемости кишечной стенки: результаты научных и контролируемых клинических исследований. Фарматека. 2021;28(3):39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.39-49.
16. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота–кишечник–печень». Медицинский совет. 2022;16(7):69–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75.
17. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(2):277–285. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-02.
18. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. Повышенная проницаемость — новая цель в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. ДОКТОР.РУ. 2019;8:59–61.
19. Достанко Н.Ю., Ягур В.Е., Зыбалова Т.С. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. Кардиология в Беларуси. 2022;14(5). DOI: 10.34883/PI.2022.14.5.010.
20. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы). Медицина. 2020;1:20–33.
21. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний Журнал Фарматека. 2023;3:122–128.
22. Микаилова А.Ш. Роль микробиоты кишечника в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Неделя молодежной науки — 2024. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного 300-летию Российской академии наук. Тюмень: Печатник; 2024:242.
23. Сафиулина Т.А., Морозова Н.А., Бикбаева Г.Р. Роль микробиоты кишечника в развитии атеросклероза коронарных артерий. Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2023;3(2):10–20. DOI: 10.61634/2782-3024-2023-10-10-20.
24. Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М. и др. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96.
25. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated mac-

- rophages and cytokines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKN.
26. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клиничко-патогенетические взаимосвязи. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;4(2):4–13.
 27. Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Андреев К.А. и др. Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции. *Журнал Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2023;19(1):58–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-03.
 28. Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Огаркова К.И. Атеросклероз и воспаление: терапевтические мишени и пути воздействия. *Клиницист* 2024;18(1):12–30. DOI: 10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696.
 29. Колесова Е.П., Бояринова М.А., Маслянский А.Л. и др. Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(5):442–455. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455.
 30. Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2021;17(5):743–751. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-14.
 31. Файзуллина Р.А., Сафина К.А. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Практическая медицина*. 2020;18(1):54–59. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-54-59.
 32. Иванова А.Ю., Рысенкова Е.Ю., Смирнова М.Д. и др. Антиоксидантный компонент влияния кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему. *Журнал Кардиологический вестник*. 2021;16(2):15–21.
 33. Jin M., Qian Z., Yin J. et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2343–2350. DOI: 10.1111/jcmm.14195.
 34. Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника — новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;4:26–33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33.
 35. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П. и др. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;199(3): 125–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133.
 36. Яфарова А.А., Дементьева Е.Д., Злобовская О.А. и др. Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3751. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3751.
 37. Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б. и др. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(5):74–82.
 38. Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Зольникова О.Ю. и др. Микробиота кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Молекулярная медицина*. 2022;20(2):11–18.
 39. Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):106–110.
 40. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1-100):3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. EDN: YHVI0F.
 41. Степанов М.С., Карпунина Н.С., Хлынова О.В. и др. Влияние кишечной микробиоты на патогенез кардиоваскулярных заболеваний. *Пермский медицинский журнал*. 2023;1:94–107.
 42. Сорокина Ю.А., Петунина Н.А., Синюшкина С.Д. и др. Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2023;17(9):137–143.
 43. Hoseini-Tavassol Z., Hasani-Ranjbar Sh. Targeting TMAO and its metabolic pathway for cardiovascular diseases treatment. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2021;20: 1095–1097.
 44. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современные представления о проблеме*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2474.

REFERENCES

1. Glushchenko V.A., Irlienko E.K. Cardiovascular morbidity — one of the most important problems of public health. *Medicine and Health Care Organisation*. 2019;4:56–63. (In Russian).
2. Kapustina A.A., Ratnikova S.N., Valeeva L.L. Study of the conjugation of violations of the metabolome of the intestinal microbiota, inflammatory markers and endothelial dysfunction in patients with high cardiovascular risk. *Proceedings of the All-Russian scientific forum with international participation “Week of Youth Science — 2023”*. Tyumen: FGBOU VO Tyumenskiy GMU Minzdrava Rossii; 2023:152–153. (In Russian).
3. Matalygina O.A. Nutrition — Intestinal Microbiota — Cardiovascular Diseases. A new dimension. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(1):271–276. (In Russian).

4. Kirichenko A.A., Polyakova O.A. C-reactive protein and cardiovascular diseases. *Poliklinika*. 2020;6:50–53. (In Russian).
5. Karpin V.A., Shuvalova O.I. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases. High technologies and innovations in science. Collection of articles of the LII International Scientific Conference. Saint Petersburg: Gumanitarnyy natsional'nyy issledovatel'skiy institut NATSRAZVITIYe; 2024:10–12. DOI: 10.37539/240527.2024.23.78.002. (In Russian).
6. Stepanova E.V., Chervinets Y.V. Analysis of the digestive tract microbiota in people with postinfarction cardiosclerosis. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2023;1:315–318. (In Russian).
7. Federica Di Vincenzo, Angelo Del Gaudio, Valentina Petito et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *J. Internal and Emergency Medicine*. 2024;190:275–293.
8. Bukaevskaya A.Y., Yakovlev A.T., Knyshova L.P. Role of intestinal microbiocenosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. *Meditinskiy alfavit*. 2022;30:34–36. DOI: 10.33667/207856312022303436. (In Russian).
9. Khazova E.V., Safina D.D. State of intestinal microbiota in patients with chronic heart failure. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2023;18(1):104–110. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18024. (In Russian).
10. Karpunina T.I., Galimzyanova A.A., Karpunina N.S. et al. Interaction of intestinal microbiota with the host organism in the state of eubiosis and dysbiosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023;214(6):105–112. DOI: 10.31146/1682 8658-ecg-214-6-105-112. (In Russian).
11. Lagutina S.N., Zuikova A.A., Chizhkov P.A., Syromyatnikov M.Y., Esina E.Y. The role of intestinal microbiota in the development of inflammatory bowel disease. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2023;24(2):35–39. (In Russian).
12. Lagutina S.N., Chizhkov P.A., Zuikova A.A. et al. Features of intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Juvenis scientia*. 2023;3:5–11. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_3_5-11. (In Russian).
13. Matalygina O.A. Intestinal microbiome as a regulator of the development and functioning of the nervous system. *Pediatric medicine of the North-West*. 2022;10(3):42–51. (In Russian).
14. Grigorovich M.S., Gurovskikh A.V., Bogovarova K.A. Syndrome of increased epithelial permeability: mechanisms and clinical significance at the present stage. *Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2024;2:50–59. (In Russian).
15. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E. et al. Correlation of cardiovascular diseases with increased intestinal wall permeability: results of scientific and controlled clinical studies. Focus on the possibilities of rebamipide. *Pharmaceutica*. 2021;28(3):39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.39-49. (In Russian).
16. Dicheva D.T., Andreev D.N. Pathogenetic and clinical significance of the microbiota-intestine-liver axis. *Meditinskiy sovet*. 2022;16(7):69–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75. (In Russian).
17. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Composition and metabolites of intestinal microbiota as new determinants of the development of cardiovascular pathology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):277–285. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-02. (In Russian).
18. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. Increased permeability — a new target in the treatment of gastrointestinal diseases. *DOCTOR.RU*. 2019;8(163):59–61. (In Russian).
19. Dostanko N.Y., Yagur V.E., Zyalova T.S. Contribution of microbiota in the development, progression and outcomes of cardiovascular diseases. Literature review. *Kardiologiya v Belarusi*. 2022;14(5). DOI: 10.34883/PI.2022.14.5.010.
20. Ukrainets R.V., Korneva Y.S. Intestinal microbiocenosis, increased intestinal permeability syndrome (leaky gut syndrome) and a new look at the pathogenesis and possibilities of prevention of known diseases (literature review). *Meditcina*. 2020;1:20–33. (In Russian).
21. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Increased permeability of the intestinal wall and its role in the occurrence of cardiovascular diseases. *Zhurnal Farmateka*. 2023;3:122–128. (In Russian).
22. Mikailova A.Sh. Role of intestinal microbiota in the prevention of cardiovascular diseases. Week of Youth Science - 2024 materials of the All-Russian scientific forum with international participation, dedicated to the 300th anniversary of the Russian Academy of Sciences. Tyumen': Pechatnik; 2024:242. (In Russian).
23. Safiulina T.A., Morova N.A., Bikhavova G.R. Role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis of coronary arteries. *Nauchnyy vestnik Omskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2023;3(2):10–20. DOI: 10.61634/2782-3024-2023-10-10-20. (In Russian).
24. Borshev Yu.Yu., Sonin D.L., Minasyan S.M. et al. Influence of intestinal microbiota on myocardial resistance to ischaemic-reperfusion injury. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96. (In Russian).
25. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated macrophages and cytokines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKH.
26. Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu.A., Najafova K.N. Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic interrelations. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(2):4–13. (In Russian).

27. Gorbenko A.V., Skirdenko Y.P., Andreev K.A. i dr. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases: mechanisms of influence and possibilities of correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):58–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-03. (In Russian).
28. Klimenko A.A., Andriyashkina D.Y., Ogarkova K.I. Atherosclerosis and inflammation: therapeutic targets and pathways of action. *Klinitsist* 2024;18(1):12–30. DOI: 10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696. (In Russian).
29. Kolesova E.P., Boyarinova M.A., Maslyansky A.L. i dr. Role of intestinal microbiota in the development of cardiovascular pathology: focus on metabolites and markers of increased intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall. *Arterial Hypertension*. 2023;29(5):442–455. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455. (In Russian).
30. Drapkina O.M., Vasilieva L.E. Influence of intestinal microbiota on the risk of cardiometabolic diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):743–751. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-14.
31. Faizullina R.A., Safina K.A. Significance of intestinal microbiota in diseases of cardiovascular system. *Prakticheskaya meditsina*. 2020;18(1):54–59. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-54-59. (In Russian).
32. Ivanova A.Y., Rysenkova E.Y., Smirnova M.D. i dr. Antioxidant component of the influence of intestinal microbiota on the cardiovascular system. *Zhurnal Kardiologicheskij vestnik*. 2021;16(2):15–21. (In Russian).
33. Jin M., Qian Z., Yin J., Xu W., Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2343–2350. DOI: 10.1111/jcmm.14195. (In Russian).
34. Lyapina I.N., Zavrylina P.N., Nacheva L.V. Intestinal microbiota — a new risk factor for cardiovascular diseases. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2021;4:26–33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33. (In Russian).
35. Nesterenko Z.V., Khavkin A.I., Novikova V.P. et al. Intestinal microbiota and diseases of the cardiovascular system. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;199(3):125–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133. (In Russian).
36. Yafarova A.A., Dementieva E.D., Zlobovskaya O.A. i dr. Intestinal microbiota at different stages of cardiovascular continuum. *Cardiovascular Therapy and Prophylaxis*. 2023;22(12):3751. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3751. (In Russian).
37. Vlasov A.A., Salikova S.P., Grinevich V.B. i dr. Intestinal microbiota and systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2020;60(5):74–82. (In Russian).
38. Fadeeva M.V., Skhirtladze M.R., Zolnikova O.Y. i dr. Intestinal microbiota in the pathogenesis of chronic heart failure. *Molekulyarnaya meditsina*. 2022;20(2):11–18. (In Russian).
39. Tokmachev R.E., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(9):106–110. (In Russian).
40. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. and others. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2017;18(1-100):3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. EDN: YHVIOF. (In Russian).
41. Stepanov M.S., Karpunina N.S., Khlynova O.V. et al. Influence of intestinal microbiota on the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2023;1:94–107. (In Russian).
42. Sorokina Yu.A., Petunina N.A., Sinyushkina S.D. et al. Link cardiovascular pathology and intestinal microbiome: potential targets of pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet*. 2023;17(9):137–143. (In Russian).
43. Zahra Hoseini Tavassol, Shirin Hasani Ranjbar Targeting TMAO and its metabolic pathway for cardiovascular diseases treatment. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2021;20:1095–1097.
44. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N. Phenomenon of intestinal wall permeability and its relationship with cardiovascular diseases. *Modern ideas about the problem. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(3):2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2474. (In Russian).

УДК 616-056.52+618.2-071.1+618.36+591.151
DOI: 10.56871/UTJ.2025.49.25.002

ДИСФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МАТЕРИНСКОМ ОЖИРЕНИИ — КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПЛОДА

© Вероника Владимировна Комар^{1, 2}, Михаил Михайлович Галагудза^{1, 3},
Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Руслан Абдуллаевич Насыров²

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

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

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

Контактная информация: Михаил Михайлович Галагудза — д.м.н., профессор, член-корреспондент и профессор РАН, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова, профессор кафедры патофизиологии СПбГМУ имени академика И.П. Павлова.
E-mail: galagoudza@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944> SPIN: 2485-4176

Для цитирования: Комар В.В., Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Насыров Р.А. Дисфункция плаценты при материнском ожирении — ключевой механизм фетального программирования метаболического синдрома у плода. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):17–31. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.25.002>

Поступила: 09.12.2024

Одобрена: 16.02.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Плацента является важнейшим связующим звеном между организмом матери и плода и, следовательно, центральным органом, подлежащим изучению в контексте фетального программирования метаболического синдрома. Ожирение вызывает дисфункцию плаценты за счет различных механизмов, включая нарушение экспрессии генов — переносчиков жирных кислот, ферментов этерификации и депонирования липидов. Формирующаяся при этом липотоксичная среда за счет повышения уровня ряда провоспалительных маркеров как в материнской плазме, так и в плаценте, активации плацентарной передачи сигналов воспаления, а также усиления регуляции провоспалительных генов, определяет внутриплацентарные функциональные нарушения и программирует долгосрочные метаболические нарушения у плода. Регистрируются данные о повышении уровня плацентарных активных форм кислорода (АФК), нитрозилировании белков, изменении концентрации цитокинов, усилении перекисного окисления липидов с последующей эндотелиальной дисфункцией плацентарной сосудистой сети. Результаты исследований по определению уровня гормонов как в тканях плаценты, так и в пуповинной крови плода у женщин с ожирением демонстрируют различные метаболические сдвиги. Особый интерес представляет рассмотрение полового диморфизма в контексте фетального программирования. Показано, что существует определенный каскад различий генетического, метаболического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. Эти изменения представляют собой механизмы, способствующие плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний, которые реализуются в более позднем возрасте. При этом многие аспекты дисфункции плаценты при ожирении у матери требуют дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: материнское ожирение, фетальное программирование, плацента, жирные кислоты, воспаление, половой диморфизм

PLACENTAL DYSFUNCTION IN MATERNAL OBESITY — A KEY MECHANISM OF FETAL PROGRAMMING OF METABOLIC SYNDROME

© Veronika V. Komar^{1, 2}, Mikhail M. Galagudza^{1, 3},
Yuriy P. Uspenskiy^{2, 3}, Ruslan A. Nasyrov²

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

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

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information: Mikhail M. Galagudza — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member and Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: galagoudza@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944> SPIN: 2485-4176

For citation: Komar VV, Galagudza MM, Uspenskiy YuP, Nasyrov RA. Placental dysfunction in maternal obesity — a key mechanism of fetal programming of metabolic syndrome. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):17–31. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.25.002>

Received: 09.12.2024

Revised: 16.02.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. The placenta is a critical link between the maternal and fetal bodies and is therefore a central organ to be studied in the context of fetal programming of the metabolic syndrome. Obesity causes placental dysfunction through a variety of mechanisms, including impaired expression of fatty acid transporter genes, esterification enzymes and lipid deposition. The resulting lipotoxic environment, by increasing the levels of a number of proinflammatory markers in both maternal plasma and placenta, activation of placental inflammatory signaling, and upregulation of proinflammatory genes, determines intraplacental functional abnormalities and programs long-term metabolic disorders in the fetus. Evidence of increased placental reactive oxygen species (ROS) levels, protein nitrosylation, altered cytokine concentrations; increased lipid peroxidation with subsequent endothelial dysfunction of the placental vascular network is recorded. The results of studies on the determination of hormone levels in both placental tissues and fetal cord blood in obese women demonstrate various metabolic shifts. Of particular interest is the consideration of sexual dimorphism in the context of fetal programming. There is a definite cascade of differences in the genetic, metabolic, inflammatory profile depending on the sex of the fetus. These changes represent mechanisms that contribute to placental dysfunction and programming of obesity and metabolic diseases in the fetus, which are realized at a later age. However, many aspects of placental dysfunction in maternal obesity require further investigation.

KEYWORDS: maternal obesity, fetal programming, placenta, fatty acids, inflammation, sexual dimorphism

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) как проблема мирового здравоохранения на сегодняшний день достигает масштабов пандемии, особенно в развивающихся странах, объединяя в себе такие патофизиологические аспекты, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и атерогенная дислипидемия [1]. Всемирная федерация борьбы с ожирением прогнозиру-

ет, что к 2030 г. во всем мире один миллиард людей будет страдать ожирением, в том числе каждая пятая женщина, а для женщин статус питания является важным параметром здоровья, как матери, так и для ребенка [2]. Данные экспериментальных и крупных эпидемиологических исследований позволяют предположить, что внутриутробное воздействие материнского ожирения увеличивает риск развития кардиометаболических заболеваний, однако механизмы, лежащие в основе программирования метаболизма плода, остаются

не полностью изученными [3]. Все больше данных свидетельствует о том, что материнское ожирение является основной причиной обширных функциональных изменений плаценты, которыми преимущественно объясняется неблагоприятное воздействие материнского ожирения на развитие плода [4].

Плацента — это орган, являющийся связующим звеном между матерью и плодом, играющий ключевую роль в обмене питательных веществ и газов для поддержания и обеспечения успешной беременности [5]. Материнское ожирение подвергает плаценту воздействию липотоксичной среды, которая может изменить функции плаценты, а также повлиять на здоровье потомства за счет изменений экспрессии плацентарных переносчиков питательных веществ, функции митохондрий, липидного метаболизма и уровней окислительного стресса. Более того, описаны внутриплацентарные изменения, специфичные для пола плода [6]. Это направление исследований показывает, что плаценты плодов мужского и женского пола могут иметь разные структуры и функции в ответ на стрессовые факторы раннего возраста, такие как осложнения беременности и ожирение [7].

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Термин «программирование развития» обозначает набор механизмов, которые приводят к постоянным изменениям в молекулярных, клеточных, метаболических, нейроэндокринных и физиологических системах, вызванным неблагоприятной пищевой и/или гормональной средой [7, 8]. Парадигма фетального программирования была впервые описана в 1980-х годах Дэвидом Баркером на примере эпидемиологических наблюдений, показавших более высокую частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц, имевших низкую массу тела при рождении и родившихся у женщин с недостаточным питанием [9]. Определенно, внутриутробный период характеризуется огромной пластичностью и способностью плода реагировать на образ жизни матери [10], а питание играет фундаментальную роль на этом этапе, поскольку оно вызывает эпигенетические изменения [11]. Однако на эпигеном влияет не только недостаточное, но и избыточное питание, которое также представляет собой вариант метаболического программирования и сопровождается повышенным риском развития заболеваний [12].

Фетальное программирование, происходящее в условиях избыточного снабжения эмбриона питательными веществами, приводит к развитию индивидуальной склонности к метаболическому синдрому, сахарному диабету 2-го типа, ожирению и ССЗ [13]. Избыточная масса тела матери может определять фенотип плода, а именно — предопределять развитие макросомии, причем не только внутриутробно, но и в более взрослом возрасте [13]. Это объясняется тем, что высококалорийная диета во время беременности с сопутствующими метаболическими нарушениями приводит к гиперлипидемии, гипергликемии и гиперинсулинемии, которые отрицательно влияют на развитие и функцию плаценты [13]. Возникающая плацентарная дисфункция оказывает долгосрочное негативное воздействие на различные ткани, органы (поджелудочная железа, жировая ткань, мозг, печень и скелетные мышцы) и общие функции организма [14]. Таким образом, плацента является важнейшим связующим звеном между физиологией матери и развитием плода, а следовательно, и центральным органом, подлежащим изучению в контексте фетального программирования метаболического синдрома.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБЩЕЙ СТРУКТУРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Материнское ожирение оказывает негативное влияние на плацентацию. Действительно, модели ожирения у мышей с материнским ожирением демонстрируют нарушение формирования децидуальной ткани с меньшими участками имплантации на ранней стадии беременности [15]. Ожирение также ассоциируется с краевым прикреплением пуповины и формированием межворсинчатых тромбов в паренхиме [16].

Прегравидарное ожирение сопровождается очаговой незрелостью ворсинчатого дерева и ангиогенными аномалиями плаценты [17]. В ранее проведенных исследованиях на грызунах наблюдалась высокая частота очаговых субхориальных тромбозов в группе с ожирением, а также отмечались субхориальные отложения фибрина в группе животных с ожирением [18]. Другое исследование по изучению гистопатологических особенностей плаценты показало, что у женщин с ожирением наблюдались мальперфузии плацентарной сосудистой сети [19]. Более того, выяснилось, что формирующаяся децидуальная артериопатия и плацентарные инфаркты увеличивают риск мертворождений [20].

Известно, что ожирение ассоциируется с повышенным риском хронического воспаления, характеризующегося инфильтрацией лимфоцитов и моноцитов в ворсины плаценты, что также потенциально может стать причиной невынашиваний и неблагоприятных исходов беременности [21].

Ангиогенез и ремоделирование сосудов являются ключевыми процессами в развитии плацентарно-маточного кровотока, поэтому связанные с ожирением нарушения в этих процессах могут влиять на течение беременности [22]. Однако точные эффекты ожирения на развитие плацентарных сосудов все еще остаются полностью не выясненными. Известно, что гиперваскуляризация плаценты происходит в контексте гипергликемии и гиперинсулинемии, но является ли это причиной — неясно. Одной из основных причин ангиогенных нарушений потенциально может послужить гипоксия [22]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования относительного вклада этих факторов в развитие плаценты и этиологии плацентарных нарушений в контексте материнского ожирения.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

Глюкоза — основной энергетический субстрат, необходимый для роста плода и плаценты [23]. Функция плаценты может зависеть от уровня глюкозы в крови у матери, что, в свою очередь, имеет решающее значение для определения траектории роста развивающегося плода [24].

Потребности плода и плаценты полностью удовлетворяются за счет поглощения глюкозы плацентой из материнского кровообращения путем облегченной диффузии по градиенту концентрации через белки семейства транспортеров глюкозы (GLUT) [23]. Экспрессия GLUT1 была увеличена в базальной мембране (БМ) первичных клеток трофобласта человека, полученных при беременности, осложненной материнским ожирением, а также коррелировала с массой тела при рождении [25]. Это подтверждает, что способность плаценты переносить глюкозу модулирует рост плода при такой беременности с ожирением [4]. Подобная транспортная динамика была также смоделирована на мышцах, получавших пищу с высоким содержанием жиров в качестве модели ожирения. По сравнению с контролем, у мышей, получавших высокожировую диету, наблюдался увеличенный вес плода, повы-

шенная скорость клиренса глюкозы и повышенная экспрессия GLUT1 в плаценте [23].

Еще одной из наиболее важных метаболических перестроек во время беременности является временная адаптация чувствительности и выработки инсулина [26]. Эта адаптация метаболизма глюкозы у матери может также влиять на метаболизм липидов и повышать уровень окислительного стресса, особенно если эти изменения, связанные с беременностью, превышают нормальную толерантность к глюкозе [26]. Экспрессия и транслокация GLUT4 в БМ при ожирении матери опосредована инсулином, что может усиливать транспорт глюкозы в ответ на постпрандиальную гиперинсулинемию [27]. Это приводит к постнатальной резистентности к инсулину у потомства и ожирению [4]. В свою очередь, более высокие уровни постпрандиальной глюкозы, а также повышенная способность плаценты транспортировать глюкозу при ожирении у матери ведут к развитию гипергликемии у плода [4].

Таким образом, беременность, ассоциированная с ожирением, способствует повышению ряда транспортеров глюкозы и в некоторых случаях коррелирует с увеличением массы тела плода. Нарушение толерантности к глюкозе во время беременности может изменять метаболизм липидов и потенцировать окислительный стресс.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

На пренатальном и постнатальном этапе развития плода свободные жирные кислоты (СЖК) становятся своего рода метаболическими сенсорами, которые участвуют в регуляции генов, отвечающих за биологическое окисление и хранение энергии. Поэтому считается, что чрезмерное потребление жирных кислот на ранних стадиях развития может способствовать метаболическому программированию, формируя развитие гиперфагии, инсулинорезистентности и ожирения у плода [28].

У женщин, вступающих в беременность с уже имеющимся ожирением, признаками метаболического синдрома и неправильным питанием, инсулинорезистентностью беременности, формируется внутриплацентарная перегрузка избытком питательных веществ, в том числе триглицеридами (ТГЦ), которые гидролизуются плацентарными липазами до СЖК [29], а затем захватываются синцитиотрофобластом (СТ), откуда они могут посту-

пать в кровь плода [30, 31]. Недавние исследования 20 матерей с ожирением, у которых измеряли ТГЦ, СЖК, глюкозу и инсулин на 14–16-й и 26–28-й неделях беременности, показали, что активность плацентарной липопротеинлипазы (ЛПЛ) значимо коррелирует с процентным содержанием жира у новорожденного [32], что указывает на то, что материнская дислипидемия может повышать доступность липидов для плода [33].

За поглощение СЖК тканями плаценты ответственен ряд мембранных белков. К ним относятся белок, связывающий жирные кислоты (FABPpm), транслоказа жирных кислот (FAT), также известная как CD36, и семейство белков-транспортеров жирных кислот (FATP 1–6), которые располагаются как на БМ, так и на микроворсинках СТ [30].

Ожирение матери может оказывать различное влияние на экспрессию переносчиков жирных кислот в плаценте. У женщин с повышенным индексом массы тела (ИМТ) наблюдалось снижение экспрессии мРНК FATP1 и FATP4, но повышенная экспрессия белков FATP6 и FAT/CD36 в плаценте по сравнению

с женщинами с нормальным ИМТ [34]. Регистрировались также высокие уровни FATP2 и FATP4 в БМ СТ по сравнению с микроворсинками, а содержание белка FATP2 в БМ коррелировало с материнским ИМТ, что указывает на повышенную способность передавать СЖК плоду [35].

В то же время в плацентах женщин с ожирением обнаруживалась более высокая экспрессия белков — регуляторов этерификации жирных кислот. Наблюдалась повышенная регуляция активируемого липидами транскрипционного фактора рецептора, активируемого PPAR γ , в плацентах женщин с ожирением, равно как и содержание фосфолипидов, триглицеридов и эфиров холестерина [36].

В исследованиях на мышах плацентарная активация PPAR γ приводила к более высокому поглощению СЖК плацентой, но меньшей передаче их плоду из-за увеличения запасов липидов в плаценте [37]. Действительно, основываясь на данных о том, что более высокое содержание липидов в плаценте коррелирует с более низкой неонатальной жировой массой

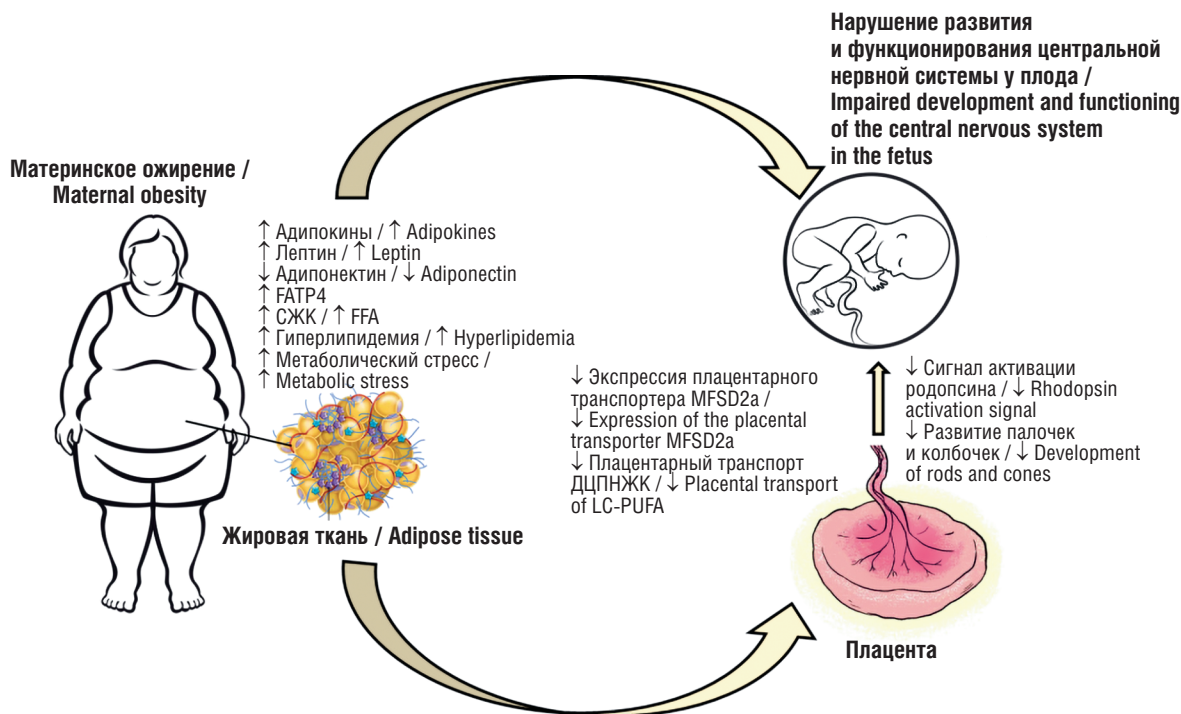


Рис. 1. Влияние материнского ожирения на развитие центральной нервной системы у плода. ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; СЖК — свободные жирные кислоты; FATP4 — белок-транспортер жирных кислот; MFSD2a — человеческий плацентарный эндотелиальный транспортер лизофосфатидилхолина

Fig. 1. Effect of maternal obesity on the development of the central nervous system in the fetus. LC-PUFA — long-chain polyunsaturated fatty acids; FFA — free fatty acids; FATP4 — fatty acid transporter protein; MFSD2a — human placental endothelial lysophosphatidylcholine transporter

и процентом жира в организме, можно предположить, что более высокие запасы липидов в плаценте частично защищают плод от избыточного поступления липидов со стороны матери при беременности с ожирением. Таким образом, ингибирование путей этерификации может подвергнуть плод воздействию избытка материнских липидов [38].

Ожирение на ранних сроках беременности связано с подавленной экспрессией генов как в путях окисления ЖК (FAO), так и в путях этерификации (FAE) в плаценте [39], а также с нарушением способности плаценты доставлять плоду длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) [29]. За накопление ДЦПНЖК, а именно докозагексановой кислоты (ДГК) у плода отвечает человеческий плацентарный эндотелиальный транспортер лизофосфатидилхолина (MFSD2a) [40]. Экспрессия данного плацентарного транспортера снижалась и коррелировала со снижением уровня ДГК в пуповинной крови женщин с гестационным диабетом, что определяет значимость MFSD2a в транспорте ДГК от матери к плоду [41]. Снижение экспрессии MFSD2A, ключевого переносчика омега-3 жирных кислот, в частности ДГК, в плаценте беременных с ожирением может быть связано с ранее отмеченным снижением активности путей, связанных с PPAR α [39]. Именно ДГК оказывает значительное влияние на мембраны фоторецепторов и нейротрансмиттеры, участвующие в передаче сигнала, активации родопсина, развитии палочек и колбочек, связях дендритов нейронов и функциональном созревании центральной нервной системы (ЦНС), поэтому адекватное снабжение ДГК в перинатальный период имеет важное значение для развития и функционирования ЦНС (рис. 1) [30].

Ожирение матери оказывает широкомасштабный эффект на функцию плаценты за счет нарушения экспрессии переносчиков жирных кислот, генов этерификации и депонирования липидов. Это может способствовать усилению воспаления, наблюдаемому в плацентах у женщин с ожирением, и приводит к программированию метаболических нарушений у плода.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ

Все большее количество экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о том, что ожирение матери до и во время беременности способствует образованию про-

воспалительной внутриутробной среды [42], формируя в том числе воспаление плаценты, приводящее к неблагоприятным последствиям для развития плода и, как предполагается, является причиной долгосрочного метаболического программирования у потомства [43].

В исследовании по изучению связи между ИМТ и уровнем провоспалительных цитокинов была выявлена прямая корреляция массы тела у матери и уровня провоспалительных цитокинов в крови матери и плода. В плазме крови женщин с ожирением было выявлено повышение концентраций IL-6 (interleukin-6, интерлейкина-6) и С-реактивного белка (СРБ) [44]. Материнское ожирение связано с повышенным уровнем маркеров воспаления как в плазме крови, так и в плаценте, включая IL-6, IL-8, IL-1 β и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [45]. Регистрировалось также повышение активации плацентарных провоспалительных путей [46], включая активацию рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) и активацию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), активируемого СЖК [47], и выраженная макрофагальная инфильтрация плаценты [42].

Индекс массы тела матери связан с активацией плацентарной передачи сигналов посредством P38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38-MAPK), сигнального белка и активатора транскрипции (STAT3) без изменений в классических воспалительных путях ядерного фактора каппа В (NF κ B), янус-киназы (JNK), каспазы-1 и системном воспалительном профиле плода. Эти результаты предполагают, что воспаление, связанное с ожирением у матери, может влиять на плод путем изменения функции плаценты, а не за счет воздействия на плод повышенных уровней провоспалительных цитокинов, а именно, MCP-1 и фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α — TNF α) [46]. Действительно, повышенная экспрессия TNF α , связанная с активной макрофагальной инфильтрацией стромального ядра плаценты, была подтверждена у женщин с ожирением, поскольку количество CD68 $^{+}$ и CD14 $^{+}$ клеток в плаценте у них выше в 2 раза [48, 49]. Именно TNF α является активатором аутофагии и апоптоза и может усиливать процесс аутофагии в плаценте при беременности с ожирением [47].

Трофобласты могут усиливать экспрессию белка RUBICON — белок домена RUN, взаимодействующий с Beclin1 в качестве защитного механизма против TNF α -опосредованного воспаления [47]. Данный белок сдерживает

воспаление, что, безусловно, делает его ценной терапевтической мишенью, однако имеется очень мало информации о патофизиологических мишенях RUBICON, за исключением его роли во врожденном иммунном ответе [50] и кардиопротективном действии [51]. В этой связи разработка комбинированных методов лечения путем воздействия на клетки плаценты естественными белковыми молекулами является перспективным терапевтическим направлением, которое требует дальнейшего изучения [47].

Таким образом, прегравидарное ожирение матери приводит к развитию липотоксичной среды за счет повышения уровня ряда провоспалительных маркеров как в плазме крови матери, так и в плаценте, активации плацентарной передачи сигналов воспаления, а также усилению регуляции провоспалительных генов, формируя внутриплацентарные функциональные нарушения и программируя долгосрочные метаболические нарушения плода.

ОКСИДАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ

Оксидативный стресс является очередным звеном, лежащим в основе программных связей между неблагоприятным развитием плода и повышенным риском хронических заболеваний. Интересно, что материнское ожирение способствует развитию окислительного стресса в плаценте уже в I триместре беременности [52]. В результате этого содержание общего окисленного белка (маркера окислительного повреждения) увеличивается на 31% по сравнению с плацентой беременных женщин, не страдающих ожирением [53]. Ожирение матери увеличивает оксидативный стресс в плаценте за счет повышения уровня активных форм кислорода (АФК), включая более высокие уровни малонового диальдегида, карбонильных белков, оксида азота и супероксид-аниона с более низкими концентрациями глутатиона и активностью супероксиддисмутазы (СОД) [4]. Материнское ожирение также нарушает функцию митохондрий [54].

Высокие уровни циркулирующих материнских липидов и более высокие уровни АФК в плаценте с дисфункциональными митохондриями при материнском ожирении приводят к выработке окисленных липидных продуктов, включая перекиси липидов, окисленные липопротеины и оксистеролы, которые могут отрицательно влиять на функцию трофобласта [4]. Повышенный оксидативный

стресс, вызванный материнским ожирением, может замедлить развитие плацентарной сосудистой сети во время беременности. Это обусловлено тем, что повышенное количество АФК вызывает аутофагию, дисфункцию и апоптоз эндотелиальных клеток [54].

Плацента вырабатывает оксид азота (NO), который при взаимодействии с супероксид-анионом может образовывать пероксинитрит [4]. Это мощный прооксидант, который способен оказывать пагубное воздействие на плаценту за счет нитрозилирования белков, образуя остатки нитротирозина [52]. Данный маркер увеличивается у женщин с ожирением и представляет собой потенциальную связь между АФК, окислительно-восстановительной дисфункцией и внутриклеточными сигнальными путями [4].

Формирующаяся митохондриальная дисфункция, повышение уровня плацентарных АФК, изменение концентрации цитокинов, перекисное окисление липидов и последующая эндотелиальная дисфункция плацентарной сосудистой сети — все эти компоненты оксидативного стресса развиваются уже на ранних сроках беременности у женщин с ожирением и оказывают широкий спектр неблагоприятных воздействий на плод.

НАРУШЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

Обобщающие данные об эндокринных изменениях плаценты приведены в таблице 1.

ИЗМЕНЕНИЯ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ПОЛА

Все больше данных свидетельствуют о том, что плацента реагирует на среду, вызванную ожирением у матери, в зависимости от пола плода [5]. Оказалось, что существуют гены полового диморфизма, то есть гены, отвечающие за степень приспособленности плода к неблагоприятным факторам внутриутробной среды [60]. Было показано, что плаценты плодов мужского пола экспрессируют более низкие уровни X-связанного гена, кодирующего трансферазу O-GlcNAc (фермент, связывающий различные белки). Это приводит к тому, что мужская плацента имеет меньше репрессивной метки гистонов H3K27me3 [5] и, таким образом, является более уязвимой к модификациям внутриутробной среды [5, 61, 62].

Оказалось, что плоды женского и мужского пола имеют разные стратегии роста: самки более адаптивны к неблагоприятным условиям среды, таким как материнская высокожировая диета, мужские плоды, напротив, вызывают

Таблица 1

Эндокринологические изменения в плаценте

Table 1

Endocrinologic changes in placenta

Гормон / Hormone	Изменение / Change	Эффект / Effect	Источник литературы / Source of literature
Плацентарный лактоген / Placental lactogen	↑	Способствует развитию ожирения у матери и снижает чувствительность всего организма к инсулину. Нарушается утилизация глюкозы, особенно за счет нарушения компонентов сигнального пути инсулина (изоформы фосфоинозитол-3-киназы) в скелетных мышцах и белой жировой ткани / Contributes to the development of maternal obesity and reduces the sensitivity of the whole body to insulin. Glucose utilization is impaired, especially by disrupting components of the insulin signaling pathway (phosphoinositol-3-kinase isoform) in skeletal muscle and white adipose tissue	[55]
Лептин / Leptin	↑	Развитие инсулинорезистентности у матери. Рождение крупного для гестационного возраста ребенка / Development of insulin resistance in the mother. Birth of a child large for gestational age.	[24], [26]
Инсулин/ Insulin	↑	Чрезмерный рост и гипоксия плода. Повышенный риск мертворождения / Excessive fetal growth and hypoxia. Increased risk of stillbirth.	[56]
Адипонектин / Adiponectin	↑	Нарушение регуляции переноса питательных веществ через плаценту. Развитие резистентности к инсулину и глюкозе у матери. Задержка внутриутробного развития и макросомия плода / Disruption of the regulation of nutrient transport through the placenta. Development of resistance to insulin and glucose, in the mother. Delayed intrauterine development and fetal macrosomia	[57]
Кисспептин / Kisspeptin	↓	Сосудосуживающее действие на гладкомышечные клетки сосудов плаценты. Повышенный риск невынашивания / Vasoconstrictive effect on smooth muscle cells of placental vessels. Increased risk of miscarriage	[58]
Эстроген / Estrogen	↓	Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери / Impaired tissue sensitivity to insulin in the mother	[59]
Прогестерон / Progesterone	↓	Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери / Impaired tissue sensitivity to insulin in the mother	[59]

изменения в минимальной экспрессии генов и биологических процессов, что приводит к плохой адаптации и более расходящейся кривой роста [62].

Помимо этого, у плодов женского пола наблюдалось повышенное накопление липидов по сравнению с плацентами плодов мужского пола, у которых развивалась дислипидемия [62]. Было обнаружено, что материнское ожирение вызывает более низкую плацентарную передачу докозагексановой кислоты только у плодов мужского пола, более низкую плацентарную доступность субстратов для β-окисления, особенно свободного карнитина, и большую ферментативную актив-

ность этерификации ЖК с помощью диацилглицерин-о-ацилтрансферазы 2 в женских плацентах [63].

Кроме изменений липидного профиля, в плаценте усиливалось воспаление на поздних сроках беременности, причем самцы демонстрировали более сильную воспалительную реакцию и активацию макрофагов, чем самки [64]. Сообщалось также, что плацентарный уровень TNFα аномально высок в плаценте плодов женского пола, но не мужского у женщин с ожирением; опять же, это предполагает наличие половых различий плода в воспалительной реакции плаценты на ожирение [5].

Существует также определенная взаимосвязь материнского ожирения с повреждением митохондрий в плацентарной ткани. В недавно проведенном когортном исследовании было продемонстрировано снижение регуляции бета-окисления в плацентах у женщин с ожирением, что позволило предположить митохондриальную дисфункцию и, возможно, дефицит пероксисом [63].

В исследовании на грызунах уровень оксидативного стресса был выше у самцов по сравнению с самками, а клинические и экспериментальные данные демонстрируют, что женщины обладают большим антиоксидантным потенциалом, чем мужчины. По-видимому, частично это обусловлено протективным действием эстрогенов [65].

Плоды мужского пола также реагировали на материнское ожирение плацентарной аутофагией, хотя и с нарушением аутофагическо-

го потока, на что указывает ингибирование деградации аутолизосомных белков и лизосомального биогенеза. Сформированная, в свою очередь, дефектная аутофагия в плацентах матерей может представлять собой один из механизмов, способствующих плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний в более позднем возрасте (рис. 2) [66].

Таким образом, рассматривая половой диморфизм в контексте фетального программирования, можно убедиться, что в действительности существует определенный каскад различий генетического, метаболического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. Эти изменения представляют собой механизмы, способствующие плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний, причем и в более позднем возрасте.

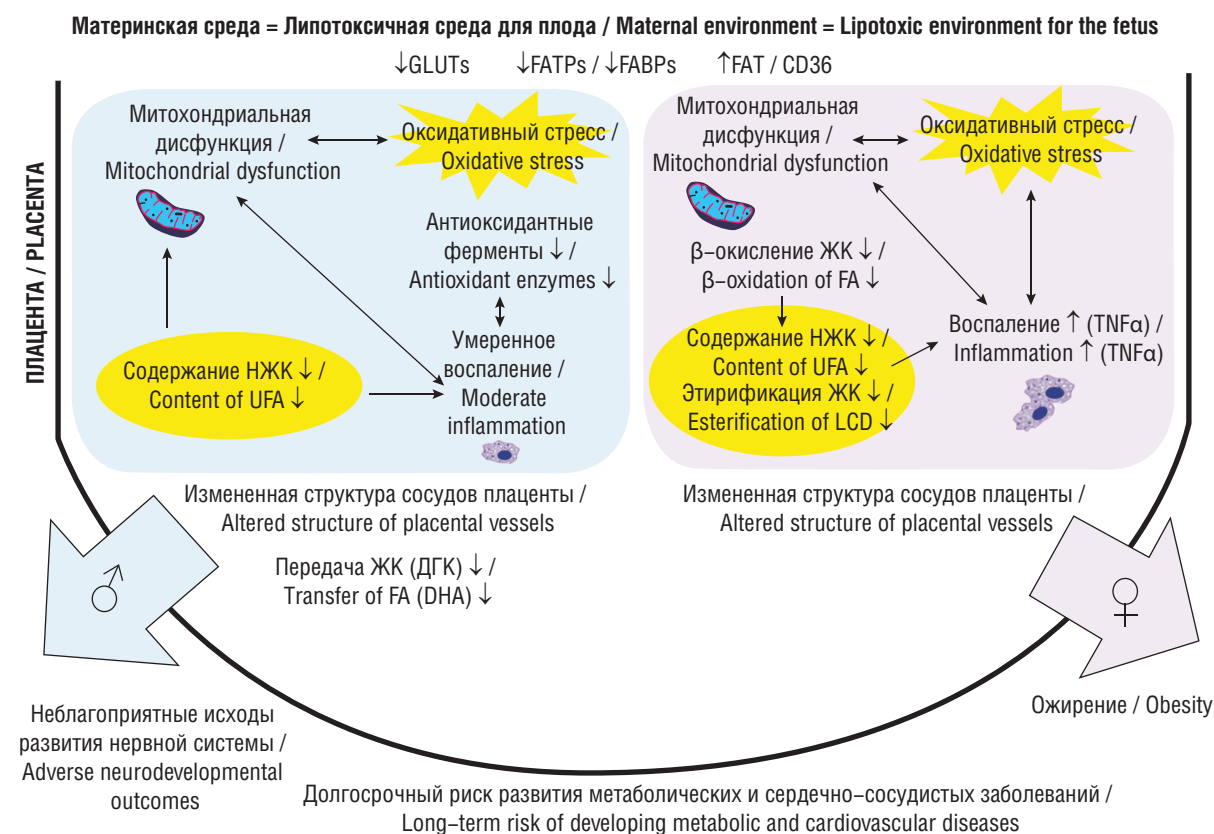


Рис. 2. Влияние материнского ожирения на внутриплацентарный метаболизм в зависимости от пола плода. ДГК — докозагексановая кислота; ЖК — жирные кислоты; НЖК — незатерифицированные жирные кислоты; FABPs — белок, связывающий жирные кислоты; FAT/CD36 — транслоказа жирных кислот; FATPs — белок-транспортер жирных кислот; GLUTs — белки семейства транспортеров глюкозы; TNFα — фактор некроза опухоли α

Fig. 2. Effect of maternal obesity on intraplacental metabolism in relation to fetal sex. DHA — docosahexanoic acid; FA — fatty acids; UFA — nonesterified fatty acids; FABPs — fatty acid binding protein; FAT/CD36 — fatty acid translocase; FATPs — fatty acid transporter protein; GLUTs — glucose transporter family proteins; TNFα — tumor necrosis factor α

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высококалорийная диета матери во время беременности, а также уже имеющиеся сопутствующие метаболические нарушения оказывают непосредственное влияние на развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, ожирения и ССЗ у плода. Изменения в экспрессии переносчиков глюкозы в первичных клетках трофобласта женщин с ожирением приводят к нарушению роста, постнатальной резистентности к инсулину у потомства и ожирению. А недостаточное снабжение докозагексановой кислотой в перинатальный период определяет неблагоприятные последствия в развитии и функционировании ЦНС плода. Липотоксичная среда в организме матери представляет собой внутриплацентарную перегрузку ТГЦ и СЖК, что, в свою очередь, приводит к индукции экспрессии провоспалительных цитокинов, повышению активации плацентарных провоспалительных путей и выраженной макрофагальной инфильтрации плаценты. Повышенный оксидативный стресс, вызванный материнским ожирением, может замедлить развитие плацентарной сосудистой сети во время беременности. Это обусловлено тем, что повышенное количество АФК вызывает аутофагию, дисфункцию и апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток. Наблюдается положительная корреляция между уровнями лептина и инсулина, определяется снижение концентрации эстрогена и прогестерона в плазме женщин, страдающих ожирением. Определяется ряд различий генетического, метаболического, морфологического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. Нарушения в передаче СЖК, активация передачи сигналов воспаления, митохондриальная дисфункция, гистологические изменения, происходящие в плаценте, являются специфичными для пола. Дефектная аутофагия в плацентах плодов мужского пола запускает программирование ожирения и метаболические заболевания у плода в более позднем возрасте. Однако мнения авторов не столь однозначны, и, безусловно, необходимо проведение детальных исследований. Перспективной терапевтической мишенью может оказаться белок RUBICON, позволяющий трофобластам сдерживать $\text{TNF}\alpha$ -опосредованное воспаление в условиях материнского ожирения, однако этот аспект также требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Babenko A.Yu., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. Metabolic syndrome. Saint Petersburg; 2020.
2. Lima B.S., Sanches A.P., Ferreira M.S. et al. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1870(1):16685.
3. Shook L.L., James K.E., Roberts D.J. et al. Sex-specific impact of maternal obesity on fetal placental macrophages and cord blood triglycerides. *Placenta.* 2023;140:100–108.
4. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci.* 2020;134(8):961–984.
5. Santos E., Hernandez M., Serazin V. et al. Human placental adaptive changes in response to maternal obesity: sex specificities. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9770.
6. Reynolds C.M. Don't sugar coat it: The independent and synergistic impacts of obesity and gestational diabetes on placental parameters. *J Physiol.* 2023;601(7):1155–1156.
7. Padmanabhan V., Cardoso R.C., Puttabatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. *Endocrinology.* 2016;157(4):1328–1340.
8. Sanli E., Kabaran S. Maternal obesity, maternal over-nutrition and fetal programming: effects of epigenetic

- mechanisms on the development of metabolic disorders. *Curr Genomics*. 2019;20(6):419–427.
9. Lesseur C., Chen J. Adverse maternal metabolic intra-uterine environment and placental epigenetics: implications for fetal metabolic programming. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5(4):531–543.
 10. Chango A., Pogribny I.P. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients*. 2015;7:2748–2770.
 11. Moreno-Fernandez J., Ochoa J.J., Lopez-Frias M. et al. Impact of early nutrition, physical activity and sleep on the fetal programming of disease in the pregnancy. *J Nutr*. 2020;12(12):3900.
 12. Zheng J., Xiao X., Zhang Q. et al. DNA methylation: The pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. *J Nutr*. 2014;112:1850–1857.
 13. Marciniak A., Patro-Malysza J., Kimber-Trojnar Ż. et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(2):133–138.
 14. Fernandez-Twinn D.S., Constancia M., Ozanne S.E. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:85–95.
 15. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L. et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016;31:1315–1326.
 16. He M., Curran P., Raker C. et al. Placental findings associated with maternal obesity at early pregnancy. *Pathol Res Pract*. 2016;212:282–287.
 17. Loardi C., Falchetti M., Prefumo F. et al. Placental morphology in pregnancies associated with pregravid obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(16):2611–16.
 18. Nogues P., Dos Santos E., Couturier-Tarrade A. et al. Maternal Obesity Influences Placental Nutrient Transport, Inflammatory Status, and Morphology in Human Term Placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1880–e1896.
 19. Beneventi F., Bellingeri C., De Maggio I. et al. Placental pathologic features in obesity. *Placenta*. 2023;144:1–7.
 20. Avagliano L., Monari F., Po' G. et al. The Burden of Placental Histopathology in Stillbirths Associated With Maternal Obesity. *Am J Clin Pathol*. 2020;7(154(2)):225–235.
 21. Brouwers L., Franx A., Vogelvang T.E. et al. Association of maternal prepregnancy body mass index with placental histopathological characteristics in uncomplicated term pregnancies. *Pediatr Dev Pathol*. 2019;22:45–52.
 22. Wallace J.G., Bellissimo C.J., Yeo E., Fei Xia Y. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. *Sci Rep*. 2019;9(1):17621. DOI: 10.1038/s41598-019-54098-x.
 23. Brett K.E., Ferraro Z.M., Yockell-Lelievre J. et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16153–85.
 24. Howell K.R., Powell T.L. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017;153(3):R97–R108.
 25. Acosta O., Ramirez V.I., Lager S. et al. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):227.e1-7.
 26. Stern C., Schwarz S., Moser G. et al. Placental endocrine activity: adaptation and disruption of maternal glucose metabolism in pregnancy and the influence of fetal sex. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12722.
 27. Dumolt J.H., Powell T.L., Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):247–266.
 28. Kabaran S., Besler H.T. Do fatty acids affect fetal programming? *J Health Popul Nutr*. 2015;33:14.
 29. Fattuoni C., Mandò C., Palmas F. et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta*. 2018;61:89–95.
 30. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Front Physiol*. 2022;12:787848.
 31. Heerwagen M.J.R., Gumina D.L., Hernandez T.L. et al. Placental lipoprotein lipase activity is positively associated with newborn adiposity. *Placenta*. 2018;64:53–60.
 32. Innis S.M. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):761–766.
 33. Schaefer-Graf U.M., Meitzner K., Ortega-Senovilla H. et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med*. 2011;28:1053–1059.
 34. Segura M.T., Demmelmaier H., Krauss-Etschmann S. et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta*. 2017;57:144–51.
 35. Lager S., Ramirez V.I., Gaccioli F. et al. Protein expression of fatty acid transporter 2 is polarized to the trophoblast basal plasma membrane and increased in placentas from overweight/obese women. *Placenta*. 2016;40:60–66.
 36. Calabuig-Navarro V., Haghiac M., Minium J. et al. Effect of maternal obesity on placental lipid metabolism. *Endocrinology*. 2017;158:2543–2555.
 37. Moore G.S., Allshouse A.A., Fisher B.M. et al. Can Fetal Limb Soft Tissue Measurements in the Third Trimester Predict Neonatal Adiposity? *J Ultrasound Med*. 2016;35:1915–1924.

38. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. 2014;35(3):171–7.
39. Rasool A., Mahmoud T., Mathyk B. et al. Obesity downregulates lipid metabolism genes in first trimester placenta. *Sci Rep*. 2022;12(1):19368.
40. Prieto-Sanchez M.T., Ruiz-Palacios M., Blanco-Carnero J.E. et al. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clin Nutr*. 2017;36:513–521.
41. Sanchez-Campillo M., Ruiz-Palacios M., Ruiz-Alcaraz A.J. et al. Child head circumference and placental MFSD2a expression are associated to the level of MFSD2a in maternal blood during pregnancy. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:38.
42. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. 2014;35(3):171–7.
43. Saben J., Zhong Y., Gomez-Acevedo H. et al. Early growth response protein-1 mediates lipotoxicity-associated placental inflammation: role in maternal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(1):E1–14.
44. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 2008;29(3):274–81.
45. Brombach C., Tong W., Giussani D.A. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med*. 2022;28(10):823–835.
46. Aye I.L.M.H., Lager S., Ramirez V.I. et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod*. 2014;90(6):129.
47. Simon B., Bucher M., Maloyan A. A primary human trophoblast model to study the effect of inflammation associated with maternal obesity on regulation of autophagy in the placenta. *J Vis Exp*. 2017;127:56–84.
48. Linnemann K., Malek A., Sager R. et al. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4298–4301.
49. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*. 2011;469(7330):323–335.
50. Yang C-S. et al. Autophagy protein rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation. *Cell Host & Microbe*. 2012;11(3):264–276.
51. Zi Z. et al. Rubicon deficiency enhances cardiac autophagy and protects mice from lipopolysaccharide-induced lethality and reduction in stroke volume. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(3):252–261.
52. Santos-Rosendo C., Bugatto F., González-Domínguez A. et al. Placental adaptive changes to protect function and decrease oxidative damage in metabolically healthy maternal obesity. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):794.
53. Pereira R.D., De Long N.E., Wang R.C. et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:814543.
54. Hu C., Yan Y., Ji F. et al. Maternal obesity increases oxidative stress in placenta and it is associated with intestinal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:671347.
55. Parretti S., Caroli A., Torlone E. Nutrition and metabolic adaptations in physiological and complicated pregnancy: focus on obesity and gestational diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:611929.
56. Hufnagel A., Dearden L., Fernandez-Twinn D.S. et al. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. *J Endocrinol*. 2022;253(2):R47–R63.
57. Aye I.L.M.H., Rosario F.J., Powell T.L. et al. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(41):12858–63.
58. Matjila M., Millar R., Van Der Spuy Z. et al. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):79–87.
59. Sferruzzi-Perri A.N., Lopez-Tello J., Napso T. et al. Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy. *Placenta*. 2020;98:43–51.
60. Beetch M., Alejandro E.U. Placental mTOR Signaling and Sexual Dimorphism in Metabolic Health across the Lifespan of Offspring. *Children (Basel)*. 2021;8(11):970.
61. Bale T.L. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *dialogues clin. Neurosci*. 2016;18:459–464.
62. Tarrade A., Panchenko P., Junien C. et al. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol*. 2015;218(Pt1):50–8. DOI: 10.1242/jeb.110320.
63. Powell T.L., Barner K., Madi L. et al. Sex-Specific Responses in Placental Fatty Acid Oxidation, Esterification and Transfer Capacity to Maternal Obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866:158861.
64. Kim D.W., Young S.L., Grattan D.R. et al. Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse. *Biol Reprod*. 2014;90(6):130.
65. Tozour J., Hughes F., Carrier A. et al. Prenatal hyperglycemia exposure and cellular stress, a sugar-coated view of early programming of metabolic diseases. *Biomolecules*. 2020;10(10):1359.

66. Muralimanoharan S., Gao X., Weintraub S. et al. Sexual dimorphism in activation of placental autophagy in obese women with evidence for fetal programming from a placenta-specific mouse model. *Autophagy*. 2016;12(5):752–69.

REFERENCES

1. Babenko A.Yu., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. *Metabolic syndrome*. Saint Petersburg; 2020.
2. Lima B.S., Sanches A.P., Ferreira M.S. et al. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1870(1):16685.
3. Shook L.L., James K.E., Roberts D.J. et al. Sex-specific impact of maternal obesity on fetal placental macrophages and cord blood triglycerides. *Placenta*. 2023;140:100–108.
4. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci*. 2020;134(8):961–984.
5. Santos E., Hernandez M., Serazin V. et al. Human placental adaptive changes in response to maternal obesity: sex specificities. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9770.
6. Reynolds C.M. Don't sugar coat it: The independent and synergistic impacts of obesity and gestational diabetes on placental parameters. *J Physiol*. 2023;601(7):1155–1156.
7. Padmanabhan V., Cardoso R.C., Puttabyatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. *Endocrinology*. 2016;157(4):1328–1340.
8. Sanli E., Kabaran S. Maternal obesity, maternal overnutrition and fetal programming: effects of epigenetic mechanisms on the development of metabolic disorders. *Curr Genomics*. 2019;20(6):419–427.
9. Lesseur C., Chen J. Adverse maternal metabolic intrauterine environment and placental epigenetics: implications for fetal metabolic programming. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5(4):531–543.
10. Chango A., Pogribny I.P. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients*. 2015;7:2748–2770.
11. Moreno-Fernandez J., Ochoa J.J., Lopez-Frias M. et al. Impact of early nutrition, physical activity and sleep on the fetal programming of disease in the pregnancy: *J Nutr*. 2020;12(12):3900.
12. Zheng J., Xiao X., Zhang Q. et al. DNA methylation: The pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. *J Nutr*. 2014;112:1850–1857.
13. Marciniak A., Patro-Małyśza J., Kimber-Trojnar Ż. et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(2):133–138.
14. Fernandez-Twinn D.S., Constancia M., Ozanne S.E. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:85–95.
15. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L. et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016;31:1315–1326.
16. He M., Curran P., Raker C. et al. Placental findings associated with maternal obesity at early pregnancy. *Pathol Res Pract*. 2016;212:282–287.
17. Loardi C., Falchetti M., Prefumo F. et al. Placental morphology in pregnancies associated with pregravid obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(16):2611–6.
18. Nogues P., Dos Santos E., Couturier-Tarrade A. et al. Maternal Obesity Influences Placental Nutrient Transport, Inflammatory Status, and Morphology in Human Term Placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1880–e1896.
19. Beneventi F., Bellingeri C., De Maggio I. et al. Placental pathologic features in obesity. *Placenta*. 2023;144:1–7.
20. Avagliano L., Monari F., Po' G. et al. The Burden of Placental Histopathology in Stillbirths Associated With Maternal Obesity. *Am J Clin Pathol*. 2020;7(154(2)):225–235.
21. Brouwers L., Franx A., Vogelvang T.E. et al. Association of maternal prepregnancy body mass index with placental histopathological characteristics in uncomplicated term pregnancies. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2019;22:45–52.
22. Wallace J.G., Bellissimo C.J., Yeo E., Fei Xia Y. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. *Sci Rep*. 2019;9(1):17621. DOI: 10.1038/s41598-019-54098-x.
23. Brett K.E., Ferraro Z.M., Yockell-Lelievre J. et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16153–85.
24. Howell K.R., Powell T.L. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017;153(3):R97–R108.
25. Acosta O., Ramirez V.I., Lager S. et al. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):227.e1–7.
26. Stern C., Schwarz S., Moser G. et al. Placental endocrine activity: adaptation and disruption of maternal glucose metabolism in pregnancy and the influence of fetal sex. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12722.
27. Dumolt J.H., Powell T.L., Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):247–266.
28. Kabaran S., Besler H.T. Do fatty acids affect fetal programming? *J Health Popul Nutr*. 2015;33:14.
29. Fattuoni C., Mandò C., Palmas F. et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta*. 2018;61:89–95.

30. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Front Physiol.* 2022;12:787848.
31. Heerwagen M.J.R., Gumina D.L., Hernandez T.L. et al. Placental lipoprotein lipase activity is positively associated with newborn adiposity. *Placenta.* 2018;64:53–60.
32. Innis S.M. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):761–766.
33. Schaefer-Graf U.M., Meitzner K., Ortega-Senovilla H. et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet. Med.* 2011;28:1053–1059.
34. Segura M.T., Demmelmair H., Krauss-Etschmann S. et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta.* 2017;57:144–51.
35. Lager S., Ramirez V.I., Gaccioli F. et al. Protein expression of fatty acid transporter 2 is polarized to the trophoblast basal plasma membrane and increased in placentas from overweight/obese women. *Placenta.* 2016;40:60–66.
36. Calabuig-Navarro V., Haghiac M., Minium J. et al. Effect of maternal obesity on placental lipid metabolism. *Endocrinology.* 2017;158:2543–2555.
37. Moore G.S., Allshouse A.A., Fisher B.M. et al. Can Fetal Limb Soft Tissue Measurements in the Third Trimester Predict Neonatal Adiposity? *J Ultrasound Med.* 2016;35:1915–1924.
38. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014;35(3):171–7.
39. Rasool A., Mahmoud T., Mathyk B. et al. Obesity downregulates lipid metabolism genes in first trimester placenta. *Sci Rep.* 2022;12(1):19368.
40. Prieto-Sanchez M.T., Ruiz-Palacios M., Blanco-Carnero J.E. et al. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clin Nutr.* 2017;36:513–521.
41. Sanchez-Campillo M., Ruiz-Palacios M., Ruiz-Alcaraz A.J. et al. Child head circumference and placental MFSD2a expression are associated to the level of MFSD2a in maternal blood during pregnancy. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:38.
42. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014;35(3):171–7.
43. Saben J., Zhong Y., Gomez-Acevedo H. et al. Early growth response protein-1 mediates lipotoxicity-associated placental inflammation: role in maternal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(1):E1–14.
44. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008;29(3):274–81.
45. Brombach C., Tong W., Giussani D.A. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med.* 2022;28(10):823–835.
46. Aye I.L.M.H., Lager S., Ramirez V.I. et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod.* 2014;90(6):129.
47. Simon B., Bucher M., Maloyan A. A primary human trophoblast model to study the effect of inflammation associated with maternal obesity on regulation of autophagy in the placenta. *J Vis Exp.* 2017;127:56–84.
48. Linnemann K., Malek A., Sager R. et al. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4298–4301.
49. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature.* 2011;469(7330):323–335.
50. Yang C-S. et al. Autophagy protein rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation. *Cell Host & Microbe.* 2012;11(3):264–276.
51. Zi Z. et al. Rubicon deficiency enhances cardiac autophagy and protects mice from lipopolysaccharide-induced lethality and reduction in stroke volume. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(3):252–261.
52. Santos-Rosendo C., Bugatto F., González-Domínguez A. et al. Placental adaptive changes to protect function and decrease oxidative damage in metabolically healthy maternal obesity. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):794.
53. Pereira R.D., De Long N.E., Wang R.C. et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int.* 2015;2015:814543.
54. Hu C., Yan Y., Ji F. et al. Maternal obesity increases oxidative stress in placenta and it is associated with intestinal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:671347.
55. Parrettini S., Caroli A., Torlone E. Nutrition and metabolic adaptations in physiological and complicated pregnancy: focus on obesity and gestational diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:611929.
56. Hufnagel A., Dearden L., Fernandez-Twinn D.S. et al. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. *J Endocrinol.* 2022;253(2):R47–R63.
57. Aye I.L.M.H., Rosario F.J., Powell T.L. et al. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(41):12858–63.
58. Matijila M., Millar R., Van Der Spuy Z. et al. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):79–87.

59. Sferruzzi-Perri A.N., Lopez-Tello J., Napso T. et al. Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy. *Placenta*. 2020;98:43–51.
60. Beetch M., Alejandro E.U. Placental mTOR Signaling and Sexual Dimorphism in Metabolic Health across the Lifespan of Offspring. *Children (Basel)*. 2021;8(11):970.
61. Bale T.L. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *dialogues clin. Neurosci.* 2016;18:459–464.
62. Tarrade A., Panchenko P., Junien C. et al. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol.* 2015;218(Pt1):50–8. DOI: 10.1242/jeb.110320.
63. Powell T.L., Barner K., Madi L. et al. Sex-Specific Responses in Placental Fatty Acid Oxidation, Esterification and Transfer Capacity to Maternal Obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866:158861.
64. Kim D.W., Young S.L., Grattan D.R. et al. Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse. *Biol Reprod.* 2014;90(6):130.
65. Tozour J., Hughes F., Carrier A. et al. Prenatal hyperglycemia exposure and cellular stress, a sugar-coated view of early programming of metabolic diseases. *Biomolecules*. 2020;10(10):1359.
66. Muralimanoharan S., Gao X., Weintraub S. et al. Sexual dimorphism in activation of placental autophagy in obese women with evidence for fetal programming from a placenta-specific mouse model. *Autophagy*. 2016;12(5):752–69.

УДК 616.34-002-053.2-008.6+616-02-092
DOI: 10.56871/UTJ.2025.49.93.003

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© *Равил Фаткулисламович Махмутов, Алика Даря кызы Исмаилова*

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

Контактная информация: Равил Фаткулисламович Махмутов — д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 2.
E-mail: ravilclassic@yandex.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515> SPIN: 7069-3170

Для цитирования: Махмутов Р.Ф., Исмаилова А.Д. Современные концепции патогенеза синдрома раздраженного кишечника у детей. Обзор литературы. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):32–39.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.93.003>

Поступила: 25.01.2025

Одобрена: 26.02.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Синдром раздраженного кишечника является актуальной медико-социальной проблемой, как у взрослых, так и у детей, а также одной из самых распространенных и изучаемых патологий среди функциональных заболеваний органов пищеварения. Этот синдром характеризуется рецидивирующей хронической абдоминальной болью, изменением частоты стула и/или консистенции кала, другими кишечными и внекишечными симптомами. В данном литературном обзоре дана сравнительная характеристика различий Римских критериев I, II, III и IV, а также освещается распространенность синдрома раздраженного кишечника у детей различного возраста в современном мире. В работе представлена классификация, этиология и патогенез синдрома раздраженного кишечника. Воздействие психологического стресса или эмоциональных реакций оказывают влияние на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта через механизмы взаимодействия, известные как «ось головной мозг — кишечник», что позволило переоценить механизм и старт возникновения «висцеральной гиперчувствительности» — основного ключевого патогенетического фактора развития синдрома раздраженного кишечника у детей. Вследствие того, что наблюдается ежегодное увеличение заболеваемости синдромом раздраженного кишечника (наибольшая распространенность отмечается в России), подтверждается необходимость более глубокого изучения механизмов развития данного синдрома с целью повышения качества жизни пациентов, страдающих этой патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, этиология, патогенез, дети

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN CHILDREN. LITERATURE REVIEW

© *Ravil F. Makhmutov, Alika D. kysy Ismailova*

M. Gorky Donetsk State Medical University. 16 Ilyich ave., Donetsk Donetsk People's Republic 283003 Russian Federation

Contact information: Ravil F. Makhmutov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics
No. 2. E-mail: ravilclassic@yandex.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515> SPIN: 7069-3170

For citation: Makhmutov RF, Ismailova AD. Modern concepts of the pathogenesis of irritable bowel syndrome in children. Literature review. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):32–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.93.003>

Received: 25.01.2025

Revised: 26.02.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Irritable bowel syndrome is an urgent medical and social problem in both adults and children, as well as one of the most common and studied pathologies among functional

diseases of the digestive system. This syndrome is characterized by recurrent chronic abdominal pain, changes in stool frequency and/or stool consistency, and other intestinal and extra-intestinal symptoms. This literature review provides a comparative description of the differences between Roman criteria I, II, III and IV, and highlights the prevalence of irritable bowel syndrome in children of different ages in the modern world. The paper presents the classification, etiology and pathogenesis of irritable bowel syndrome. The effects of psychological stress or emotional reactions affect the functional state of the gastrointestinal tract through interaction mechanisms known as the “brain — intestine axis”, which made it possible to overestimate the mechanism and start of the occurrence of “visceral hypersensitivity”, the main key pathogenetic factor in the development of irritable bowel syndrome in children. Due to the fact that there is an annual increase in the incidence of irritable bowel syndrome (especially the highest prevalence is noted in Russia), it confirms the need for a deeper study of the mechanisms of development of this syndrome in order to improve the quality of life of patients suffering from this pathology.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, etiology, pathogenesis, children

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой одну из наиболее распространенных патологий и занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения у детей [1, 2]. На основании накапливающихся данных доказательной медицины, определение функциональных расстройств претерпевало изменения в согласительных документах, касающихся функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР). Так, в I Римском консенсусе функциональные расстройства определялись как состояния, при которых отсутствуют органические заболевания и структурные нарушения. Во II Римском консенсусе акцент был сделан на этиологию, и они были охарактеризованы как стресс-индуцированные дисмоторные расстройства. III Римский консенсус предлагает более широкое определение, интерпретируя их как «нарушения гастроинтестинального функционирования» [3]. В отличие от Римских критериев III пересмотра, термин «дискомфорт в животе» был исключен из актуального определения и диагностических критериев, поскольку не существует точного эквивалента английского слова «discomfort» в ряде языков. В Римских критериях IV пересмотра в определении синдрома раздраженного кишечника (СРК) изменены критерии частоты абдоминальной боли (АБ): теперь она должна проявляться как минимум 1 раз в неделю на протяжении 3 месяцев, что отличается от Римских критериев III пересмотра, где требовалось наличие болей (или дискомфорта) не менее 3 дней в месяц. Кроме того, термин «облегчение после дефекации», относящийся к характеристикам болевого синдрома, был заменен в обновлен-

ных критериях на «боли, ассоциированные с дефекацией», поскольку значительная часть пациентов с СРК не демонстрирует уменьшения АБ после акта дефекации, при этом ухудшения их состояния не наблюдается. Из обновленных критериев также был исключен термин «onset» (начало обострения), поскольку не все пациенты наблюдают одновременное возникновение АБ и изменение частоты или консистенции стула [4]. Римские критерии IV определяют ФГИР как «расстройства взаимодействия “ЖКТ — центральная нервная система (ЦНС)” (disorders of gut — brain interaction), «кишка — головной мозг».

Согласно мнению экспертов Римского фонда, термин «нарушения церебро-интестинального взаимодействия» более точно отражает патогенетические механизмы, лежащие в основе клинических проявлений данных расстройств. В конечном итоге все ФГИР обусловлены нарушениями моторной функции пищеварительного тракта, возникающими вследствие дисфункции регуляторных взаимодействий на оси «головной мозг — ЖКТ» [3].

Так, согласно современным представлениям одной из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью у пациентов различных возрастных групп, связанных с АБ, является СРК [2].

Синдром раздраженного кишечника является важной медико-социальной проблемой не только для взрослого населения, но и для детей и подростков. Это обусловлено высокой распространенностью и постоянным увеличением заболеваемости, снижением качества жизни пациентов, рецидивирующим характером течения заболевания, а также значительными экономическими затратами на предоставление медицинской помощи [5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

По последним данным распространенность СРК у детей варьирует в зависимости от страны и проведенного исследования, что, вероятно, связано с культурными различиями в восприятии болевых ощущений и особенностями функционирования кишечника. В Азии систематический обзор и метаанализ показали, что распространенность СРК у детей составляет 12,4%. Ряд исследований, проведенных в Греции, Нигерии, Южной Америке и Шри-Ланке, показали, что СРК является наиболее распространенным заболеванием среди детей и подростков (2,9%, 9,9%, 3,8–6,4% и 3,6–7% соответственно). В то же время исследования, проведенные в США и Средиземноморском регионе, продемонстрировали более низкие показатели распространенности СРК (2,8 и 4–5,1% соответственно) [6]. В России этот показатель составляет примерно 15% [7].

Синдром раздраженного кишечника, кодируемый по МКБ-10 (K58), представляет собой симптомокомплекс функционального происхождения, характеризующийся рецидивирующими болями в животе (обычно уменьшающимися после дефекации), сопровождающимися запорами, диареей или их чередованием. Важным диагностическим критерием СРК является корреляция выявленных симптомов, в первую очередь АБ, с актом дефекации: улучшение состояния после дефекации, а также взаимосвязь болевых ощущений с изменениями частоты или консистенции стула [5, 8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Синдром раздраженного кишечника в зависимости от доли времени, в течение которого наблюдаются изменения стула того или иного характера (запор или диарея), согласно Римским критериям IV, подразделяется на следующие варианты:

- СРК с запором (IBS-C, СРК-З);
- СРК с диареей (IBS-D, СРК-Д);
- СРК смешанный (IBS-M, СРК-См);
- СРК неспецифический (IBS-N, СРК-Н) [7].

В Римских критериях III классификация клинических вариантов СРК, включая СРК с запором, диареей, смешанным типом и неклассифицируемым вариантом, основывается на оценке дефекаций с нарушением консистенции стула согласно Бристольской шкале (1997) по отношению к общему количеству актов дефекации. Однако у многих пациентов

наблюдаются продолжительные эпизоды стула нормальной консистенции, что приводит к необоснованному увеличению числа случаев неклассифицируемого СРК по сравнению с другими клиническими вариантами заболевания. В Римских критериях IV при классификации на клинические подтипы рекомендуется учитывать пропорцию измененной консистенции стула по Бристольской шкале (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) только в дни, когда зарегистрировано как минимум одно ненормальное кишечное выделение. По мнению экспертов Римского фонда, это изменение позволит значительно сократить количество пациентов с неклассифицируемым вариантом СРК. Исследователи и клиницисты при диагностике СРК и определении его клинического варианта должны опираться на Бристольскую шкалу форм стула. Для идентификации запоров следует использовать типы стула 1 и 2, а для диагностики диареи — типы 6 и 7. При этом необходимо применять «правило 25%», подразумевающее, что изменения в консистенции стула должны наблюдаться как минимум в 25% случаев (табл. 1) [3].

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10):

- K58. СРК.
- K58.0. СРК с диареей.
- K58.9. СРК без диареи.
- K59.0. Запор.
- K59.1. Функциональная диарея.
- K59.2. Неврогенная возбудимость кишечника, не классифицируемая в других рубриках.
- K59.8. Другие уточненные функциональные нарушения кишечника.
- K59.9. Функциональные нарушения кишечника неуточненные [9].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Синдром раздраженного кишечника представляет собой заболевание с комплексным патогенезом, который включает в себя висцеральную гиперчувствительность, различные нарушения моторной функции ЖКТ, повышенную проницаемость кишечного барьера, активацию иммунного ответа, дисбиоз и нарушения взаимодействия между ЦНС и кишечником. Для СРК предложены две патогенетические модели: «bottom-up» и «top-down». В рамках первой модели первичные пусковые механизмы связаны с изменениями в кишечнике, включая изменения в составе микробиоты, микровоспалительные процессы,

Таблица 1

Диагностические критерии подтипов СРК согласно Римским критериям IV пересмотра

Table 1

Diagnostic criteria for IBS subtypes according to the Rome IV criteria

Подтип / Subtype	Критерии / Criteria
СРК-Д / IBS-D	более четверти (25%) всех актов дефекации — 6-й или 7-й типы (жидкий или водянистый) по Бристольской шкале формы стула и менее одной четверти (25%) — 1-й или 2-й типы (твердый или фрагментированный стул) / more than a quarter (25%) of all bowel movements are type 6 or 7 (loose or watery) on the Bristol Stool Form Scale and less than a quarter (25%) are type 1 or 2 (hard or fragmented stools)
СРК-З / IBS-C	более четверти (25%) всех актов дефекации — 1-й или 2-й типы (твердый или фрагментированный стул) по Бристольской шкале формы стула и менее четверти (25%) — 6-й или 7-й типы (жидкий или водянистый) / more than a quarter (25%) of all bowel movements are type 1 or 2 (hard or fragmented stools) on the Bristol Stool Form Scale and less than a quarter (25%) are type 6 or 7 (loose or watery)
СРК-С / IBS-S	более четверти (25%) испражнений — 1-го или 2-го типов (твердый или фрагментированный стул) по Бристольской шкале формы стула и более четверти (25%) — 6-й или 7-й типы (жидкий или водянистый) / more than a quarter (25%) of stools are type 1 or 2 (hard or fragmented stools) on the Bristol Stool Form Scale and more than a quarter (25%) are type 6 or 7 (loose or watery)
Неклассифицированный СРК / Unclassified IBS	пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности / patients who meet diagnostic criteria for IBS, but it is difficult to accurately determine which of the three types

Примечание: СРК — синдром раздраженного кишечника. / Note: IBS — irritable bowel syndrome.

а также нарушения в метаболизме желчных кислот и серотонина. Эти изменения в конечном итоге приводят к функциональным расстройствам головного мозга. Во второй модели первичные патофизиологические изменения происходят в ЦНС, что сопровождается нарушением регуляторной функции мозга, влияющим на кишечную моторику, секрецию и иммунный ответ [10]. К механизмам патогенеза СРК добавился феномен «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности», обозначаемый в англоязычной научной литературе как «low-grade mucosal inflammation». Это воспаление может рассматриваться как следствие нарушений моторной функции кишечника, которые приводят к изменению состава микробиомы в просвете кишки и повреждению слизистой оболочки. В то же время данное состояние может быть частью патогенеза СРК, демонстрируя при этом характеристики, которые отличают его от других воспалительных заболеваний кишечника. Наличие минимального воспалительного процесса при СРК подтверждается повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNFα), причем это повышение более выражено при преобладании симптомов диареи (постинфекционный СРК — ПИСРК) [5].

В последние годы выделяют три основных патогенетических варианта АБ: соматогенные (ноцицептивные), нейрогенные (нейропатические) и психогенные. При СРК преобладает спастический вариант соматогенных болей, которые возникают вследствие активации ноцицепторов, вызванной травмой, ишемией, воспалением, растяжением или спазмом тканей. Внутрисветные факторы, такие как серинпротеазы, через активацию рецептора 2, активируемого протеазой, увеличивают проницаемость слизистой оболочки толстой кишки (СРК-Д) и способствуют развитию висцеральной гиперчувствительности. Люминальные цистеин-протеазы способствуют увеличению проницаемости слизистой оболочки толстой кишки за счет разрушения белков плотных контактов, что приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности у пациентов с запором (СРК-З) из-за формирования местного микровоспаления. Активность и количество тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки, интраэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов собственной пластинки значительно повышены у пациентов с диареей (СРК-Д) по сравнению со здоровыми людьми. Наблюдается значительное увеличение количества активированных тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки,

а также спонтанное высвобождение ими трипсина и гистамина. Кроме того, локализация тучных клеток в непосредственной близости от нервных окончаний тесно коррелирует с частотой и интенсивностью АБ и дискомфорта у пациентов с СРК. Энтерохромаффинные клетки также участвуют в развитии висцеральной гиперчувствительности, синтезируя и высвобождая серотонин, который активирует 5-НТ3-рецепторы афферентных сенсорных нейронов. Активация 5-НТ4-рецепторов на сенсорных афферентных нейронах инициирует перистальтический рефлекс, в то время как 5-НТ4-рецепторы на гладкомышечных клетках толстой кишки способствуют их релаксации. Дальнейшие нарушения в моторной активности толстой кишки проявляются гиперреактивностью, что включает в себя продолжительное увеличение моторной активности толстой кишки после приема пищи, чрезмерное усиление двигательной активности в ответ на стресс, выброс холецистокинина и вздутие живота (балансовые реакции). Четкой взаимосвязи между висцеральной гиперчувствительностью и нарушениями моторики не было установлено, поэтому эти два аспекта рассматриваются как два независимых друг от друга, и оба требуют эффективного лечения. С учетом состояния тонуса и перистальтической активности циркулярного и продольного слоев гладкой мускулатуры кишечника выделяют два типа моторных нарушений, приводящих к развитию диареи или запора. Ускоренный транзит химуса по кишечнику, вызванный гиперактивностью продольного мышечного слоя, проявляется клинически как диарея. В то же время замедленный транзит химуса, обусловленный гипертонусом циркулярной мускулатуры (спастическая дискинезия) толстой кишки, приводит к запору. Таким образом, необходимо выявить основные патофизиологические механизмы развития СРК у пациентов для корректного назначения терапевтического лечения как висцеральной гиперчувствительности, так и дисфункции моторики [12].

Синдром раздраженного кишечника обусловлен сложным взаимодействием генетических, экологических, физиологических и психологических факторов, которые оказывают влияние на клинические проявления и течение заболевания. Генетические факторы, способствующие развитию СРК, основываются на наблюдении симптомов и диагностических кластеров внутри семей. Специфические гены, ассоциированные с предрасположенно-

стью к СРК, пока не идентифицированы, в настоящее время изучаются гены, ответственные за синтез серотонина, белков, участвующих в норадренергической сигнализации, а также цитокины, связанные с иммунным ответом.

В настоящее время предполагается, что в патогенезе СРК и его клинических проявлений участвуют следующие факторы и механизмы:

- генетическая предрасположенность;
- перенесенные кишечные инфекции;
- качественные и количественные изменения кишечной микробиоты;
- нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника;
- психосоциальные факторы (стрессовые ситуации, депрессивные и тревожные расстройства, эмоциональное/физическое/сексуальное насилие);
- диетические факторы (глютеносодержащие, молочные (лактоза), газообразующие и прочие продукты).

В детской популяции наблюдается характерное сочетание нескольких патогенетических факторов, что усложняет диагностику и лечение данного заболевания [9, 10, 11, 13].

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Основополагающей концепцией развития СРК является биопсихосоциальная модель. Фундамент СРК как биопсихосоциального расстройства включает два ключевых патологических механизма: психосоциальные факторы и сенсорно-моторные дисфункции кишечника. В детском возрасте генетические, социокультурные и экологические факторы могут оказывать значительное влияние на психосоциальное развитие, формирование личностных качеств, восприимчивость к стрессовым ситуациям и навыки преодоления трудностей [9]. Пусковым механизмом, инициирующим патофизиологические процессы, является стресс, который приводит к нарушению адаптационных механизмов. Для детей источниками стресса могут выступать такие факторы, как волнение перед экзаменом, страх наказания за проступок, переезды с изменением часовых поясов, ограничительные диеты, а также стрессовые события, пережитые в раннем детстве (физические травмы, жестокое обращение, утрата родителя). Под воздействием этих факторов происходит нарушение моторной функции кишечника и

повышение висцеральной чувствительности, что ведет к формированию афферентных импульсов, распространяющихся по чревному стволу и блуждающему нерву, и влияющих на центральные подкорковые и корковые структуры. Это, в свою очередь, вызывает дисфункцию вегетативной нервной системы, что может проявляться в виде неврозов, тревожных и ипохондрических синдромов, а также депрессивных состояний [10].

В рамках данной модели формирования СРК центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг — ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. Данная ось включает ЦНС, состоящую из головного и спинного мозга, а также автономную и энтеральную нервную системы, и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [9–14].

Синдром раздраженного кишечника не является исключительно патологией ЖКТ или заболеванием ЦНС либо психической сферы. Скорее, это представляет собой новое бионейропсихосоциальное состояние, формирующееся под воздействием экстремальных социальных факторов, и проявляющееся повышенной висцеральной чувствительностью, восприимчивостью и реактивностью организма. В патологических взаимодействиях значительную роль играет нарушение гомеостаза нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов, таких как холецистокинин, мотилин, серотонин, нейротензин, эндогенные опиаты (энкефалины и эндорфины) и вазоактивный интестинальный пептид, которые регулируют основные функции кишечника. У ряда пациентов отмечено снижение уровня мотилина в плазме, что приводит к угнетению моторно-эвакуаторной функции кишечника. Выявлены также корреляции между клиническими проявлениями СРК и концентрациями мотилина, панкреатического полипептида и гастрина. Вегетативная нервная система (ВНС) выступает в качестве связующего звена, обеспечивающего взаимодействие между висцеральными органами и ЦНС. Надсегментарные отделы ВНС играют важную роль не только в вегетативной регуляции функций внутренних органов, но и в поддержании психоэмоционального состояния, включая настроение, двигательную активность и эмоциональные реакции. Таким образом, различные дисфункции ВНС, включая ее надсегментарные структуры, могут приводить как к эмоциональным расстройствам, так и оказывать влияние на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, способствуя

развитию висцеральной гиперчувствительности. Взаимодействие между психическими процессами и функцией ЖКТ может происходить на различных уровнях. Интенсивность сенсорного стимула может быть модулирована на уровне спинного мозга в зависимости от активации или ингибирования, осуществляемых ЦНС. Увеличение интенсивности стимула часто наблюдается у пациентов с СРК. Таким образом, понимание факторов внешней среды, влияющих на ЖКТ, может открыть новые перспективы для терапевтических и профилактических мероприятий по предотвращению АБ в детском возрасте [15].

Немецкий врач-микробиолог и автор множества научно-популярных медицинских публикаций Джулия Эндерс в своей книге «Очаровательный кишечник. Как самый могущественный орган управляет нами» подчеркивает, что причину депрессии нужно искать и в кишечнике, и в голове [16]!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время этиопатогенез синдрома раздраженного кишечника рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно исследоваться [10]. Однако главной причиной возникновения СРК у детей все же является стресс и психологические факторы. Следует учитывать высокую чувствительность детей к психологическим факторам, которые могут приводить к изменениям в поведении в контексте заболевания и оказывать влияние на эффективность проводимого лечения. Необходимо осуществить поиск современных методов диагностики и терапии данного состояния с целью оптимизации эффективности проводимых диагностических и лечебных мероприятий [17].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Нижевич А.А., Латыпова З.И., Аглиуллина А.Р., Якупова Г.М., Шахмаева Т.М., Парамонов В.А., Файрузова Г.Р. Абдоминальная боль у детей с синдромом раздраженного кишечника: современный терапевтический подход. Молодой ученый. 2023;8(455):95–98.
2. Налетов А.В., Карпенко Д.А., Масюта Д.И. Нозологическая структура функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей школьного возраста, проживающих в Донбассе. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2020;5(1):109–113.
3. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М., Буторова Л.И. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (2016 г.): что нового? Клиническая медицина. 2017;95(11):987–993.
4. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Щегланова М.П., Парцвания-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Медицинский совет. 2018;3:60–66. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-60-66.
5. Бельмер С.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Налетов А.В., Нижевич А.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзулина Р.А., Хавкин А.И. Синдром раздраженного кишечника у детей: эволюция клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1):98–107. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107.
6. Nardo G.D., Barbara G., Borrelli O., Cremon C., Giorgio V., Greco L., Pietra La M., Marasco G., Pensabene L., Piccirillo M., Romano C., Salvatore S., Saviano M., Stanghellini V., Strisciuglio C., Tambucci R., Turco R., Zenzeri L., Staiano A. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome in children and adolescents. Italian Journal of Pediatrics. 2024;50-51:7–23. DOI: 10.1186/s13052-024-01607-y.
7. Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А., Луппова Н.Е., Нижевич А.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзулина Р.А., Хавкин А.И. Актуализация клинических рекомендаций по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у детей. Вопросы практической педиатрии. 2023;18(4):132–141. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-4-132-141.
8. Бельмер С.В. Синдром раздраженного кишечника у детей и кишечная микробиота: патогенетические аспекты и клинические рекомендации. Медицинский совет. 2023;17(17):143–148. DOI: 10.21518/ms2023-299.
9. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Синдром раздраженного кишечника у детей: базовые сведения и современная парадигма. Фарматека. 2018;4:17–24. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.s4.17-24.
10. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Синдром раздраженного кишечника: обзор римских критериев IV с позиции российских клиницистов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;136(12):92–100.
11. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Лялюкова Е.А. Мокшина М.В., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Мецаева З.В., Петелин Д.С., Симаненков В.И., Ситкин С.И., Черемушкин С.В., Черногорова М.В., Хавкин А.И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;192(8):35–44. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
12. Дорофеев А.Э., Чернышева О.Е., Жигаль Ю.В. Функциональные поражения кишечника у подростков и молодых взрослых: особенности патогенеза, диагностика, оптимизация лечения (обзор литературы). Zdorov'e Rebenka. 2020;15(5):382–388. DOI: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211449.
13. Карева Е.Н. Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника. Доктор.Ру. 2021;20(4):46–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54.
14. Горелов А.В., Мелешкина А.В., Яблокова Е.А., Крутихина С.Б. Синдром раздраженного кишечника у детей: применение пробиотиков и витаминов. Лечащий врач. 2020;9:50–55. DOI: 10.26295/OS.2020.85.15.010.
15. Макарова И.А., Новожилов Д.Г., Хадзегова Ф.Р., Лоранская И.Д. Синдром раздраженного кишечника. Лечебное дело. 2006;1:4–12.
16. Федосеева А.А., Ягудова И.Д. Влияние стрессовых ситуаций на развитие синдрома раздраженного кишечника у детей старшего школьного возраста. Студент года: сб. ст. М.; 2020: 323–327.
17. Саруханян А.Л., Бофанова Н.С. Современные представления о патогенезе синдрома раздраженного

кишечника у детей. Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2023): сб. ст. Пенза; 2023:76–78.

REFERENCES

1. Nijevich A.A., Latypova Z.I., Agliullina A.R., Yakupova G.M., Shakhmaeva T.M., Paramonov V.A., Fayruzova G.R. Abdominal pain in children with irritable bowel syndrome: a modern therapeutic approach. *Molodoy uchenyy*. 2023;8(455):95–98. (In Russian).
2. Naletov A.V., Karpenko D.A., Masyuta D.I. Nosological structure of functional abdominal pain disorders in school-age children living in Donbass. *Vestnik neotlozhnoy i rekonstruktivnoy khirurgii*. 2020;5(1):109–113. (In Russian).
3. Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Butorova L.I. Rome criteria of irritable bowel syndrome IV revision (2016): what's new? *Clinical Medicine*. 2017;95(11):987–993. (In Russian)
4. Dicheva D.T., Andreev D.N., Shcheglanova M.P., Partsvaniya-Vinogradova E.V. Irritable bowel syndrome in view of the Rome iv criteria (2016). *Meditinskiy sovet*. 2018;3:60–66. (In Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-60-66.
5. Belmer S.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Naletov A.V., Nijevich A.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotsky V.F., Tyazheva A.A., Faizulina R.A., Khavkin A.I. Irritable bowel syndrome in children: evolution of clinical recommendations. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2023;209(1):98–107. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107.
6. Nardo G.D., Barbara G., Borrelli O., Cremon C., Giorgio V., Greco L., Pietra La M., Marasco G., Pensabene L., Piccirillo M., Romano C., Salvatore S., Saviano M., Stanghellini V., Strisciuglio C., Tambucci R., Turco R., Zenzeri L., Staiano A. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Italian Journal of Pediatrics*. 2024;50:51:7–23. (In England). DOI: 10.1186/s13052-024-01607-y.
7. Belmer S.V., Kornienko E.A., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kamalova A.A., Luppova N.E., Nijevich A.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotsky V.F., Tyazheva A.A., Faizullina R.A., Khavkin A.I. Updating of clinical recommendations on the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in children. *Voprosy prakticheskaya paediatrici*. 2023;18(4):132–141. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-4-132-141.
8. Belmer S.V. Irritable bowel syndrome in children and intestinal microbiota: pathogenetic aspects and clinical recommendations. *Meditinskiy sovet*. 2023;17(17):143–148. (In Russian). DOI: 10.21518/ms2023-299.
9. Privorotsky V.F., Luppova N.E. Irritable bowel syndrome in children: basic information and modern paradigm. *Farmateika*. 2018;4:17–24. (In Russian). DOI: 10.18565/pharmateca.2018.s4.17-24.
10. Sablin O.A., Ilchishina T.A. Irritable bowel syndrome: a review of the Rome IV criteria from the position of Russian clinicians. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;136(12):92–100. (In Russian)
11. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A., Korochanskaya N.V., Lyalyukova E.A., Mokshina M.V., Mehtiev S.N., Mehtieva O.A., Metsayeva Z.V., Petelin D.S., Simanenkova V.I., Sitkin S.I., Cheremushkin S.V., Chernogorova M.V., Khavkin A.I. Functional diseases of the digestive organs. Crossing syndromes. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists and Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;192(8):35–44. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
12. Dorofeev A.E., Chernysheva O.E., Zhigal Y.V. Functional intestinal lesions in adolescents and young adults: peculiarities of pathogenesis, diagnosis, treatment optimisation (literature review). *Zdorov'e Rebenka*. 2020;15(5):382–388. (In Russian). DOI: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211449.
13. Kareva E.N. Pharmacology of antispasmodics used in the treatment of irritable bowel syndrome. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):46–54. (In Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54.
14. Gorelov A.V., Meleshkina A.V., Yablokova E.A., Krutikhina S.B. Irritable bowel syndrome in children: the use of probiotics and vitamins. *Treating Physician*. 2020;9:50–55. (In Russian). DOI: 10.26295/OS.2020.85.15.010.
15. Makarova I.A., Novozhilov D.G., Khadzegova F.R., Loranskaya I.D. Irritable bowel syndrome. *Obshchaya meditsina*. 2006;1:4–12.
16. Fedoseeva A.A., Yagudova I.D. Influence of stressful situations on the development of irritable bowel syndrome in children of high school age. *Student goda: sb. st. Moscow*; 2020:323–327. (In Russian).
17. Sarukhanyan A.L., Bofanova N.S. Modern ideas about the pathogenesis of irritable bowel syndrome in children. *Actual problems of medical science and education (APMNO-2023): collection of articles*. Penza; 2023:76–78. (In Russian).

УДК 616.34-008.15-06-089+772.93
DOI: 10.56871/UTJ.2025.20.79.004

ЭЛЕКТРОГАСТРОЭНТЕРОГРАФИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ — ХОРОШО ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Юлия Александровна Фоминых^{1, 3},
Евгения Олеговна Матвеева¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Евгения Олеговна Матвеева — лаборант кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ks_rp@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4622-9795>

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Матвеева Е.О. Электрогастроэнтерография в гастроэнтерологии — хорошо забытое старое. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):40–46.

DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.20.79.004>

Поступила: 14.02.2025

Одобрена: 21.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Оценка моторной активности разных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является важным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику органических и функциональных патологий, что особенно важно у пациентов хирургических отделений в первые дни после оперативного лечения. В амбулаторной практике этот метод помогает подбирать более персонализированную терапию для каждого пациента. В современной гастроэнтерологической и хирургической практике все большую популярность набирает метод периферической неинвазивной электрогастроэнтерографии. Ввиду простоты проведения, отсутствия противопоказаний и дискомфорта для пациента данный метод можно выполнять многократно для оценки динамики состояния пациента и необходимости коррекции назначенной терапии. В статье нами была поставлена цель более подробно разобраться в особенностях этого метода исследования ЖКТ и в перспективах, открывающихся при его использовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушение моторной активности желудочно-кишечного тракта, электрогастрография, периферическая электрогастроэнтерография, потенциал действия, нарушение моторно-эвакуационной функции

ELECTROGASTROENTEROGRAPHY IN GASTROENTEROLOGY IS A WELL-FORGOTTEN OLD THING

© Yury P. Uspenskiy^{1, 2}, Yulia A. Fominykh^{1, 3}, Evgenia O. Matveeva¹

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

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Evgenia O. Matveeva — laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: ks_rp@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4622-9795>

For citation: Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Matveeva EO. Electrogastroenterography in gastroenterology is a well-forgotten old thing. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):40–46. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.20.79.004>

Received: 14.02.2025

Revised: 21.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Assessment of motor activity of different parts of the gastrointestinal tract is an important method that allows differential diagnosis of organic and functional pathologies, which is

especially important in surgical patients in the first days after surgical treatment. In outpatient practice this method helps to select more personalized therapy for each patient. The method of peripheral non-invasive gastroenterography is gaining popularity in modern gastroenterological and surgical practice. Due to the simplicity of the method, lack of contraindications and discomfort for the patient, it can be performed repeatedly to assess the dynamics of the patient's condition and the need to correct the prescribed therapy. In this article we aimed to understand in more detail the peculiarities of this method of gastrointestinal tract examination and the prospects opened by its use.

KEYWORDS: disturbance of gastrointestinal tract motor activity, electrogastrography, peripheral electrogastronomy, action potential, disturbance of motor evacuation function

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — это одна из наиболее сложных и многофункциональных систем человеческого организма [1]. Одной из основных функций ЖКТ является эвакуация переработанной пищи по кишечнику. Благодаря этому происходит механическая обработка пищи, смешивание ее с пищеварительными соками, ферментативная обработка, всасывание питательных веществ [2]. Нарушения сократительной способности желудка и кишечника или расстройства ее координации лежат в основе, а также могут быть следствием многих патологических процессов, зачастую определяя тяжесть состояния пациента, развитие заболевания и его исход. В связи с этим изменения моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) ЖКТ необходимо учитывать как в процессе подбора консервативной терапии, прогнозирования течения основного заболевания, так и при выборе метода операции, оптимального для каждого конкретного пациента.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДА

Первые исследования по электрогастрографии были сделаны Уолтером К. Альваресом в начале 1920-х годов [3]. В 1956 г. М.А. Собакин сконструировал и внедрил в клиническую практику прибор, позволяющий регистрировать биотоки желудка (электрогастрограмма) с передней брюшной стенки [4]. Метод позволял оценивать амплитуду и ритмичность электрических колебаний различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки. М.А. Собакину удалось выявить изменения электрической активности, характерные для обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка, стеноза выходного отдела желудка [5]. В 1974 году метод был усовершенствован В.Г. Ребровым, который предложил регистрировать электрический потенциал ЖКТ с электродов, установ-

ленных на конечностях пациента [6]. Он разработал классификацию электрических сигналов, регистрируемых в полосе частот ЖКТ [7]. С окончанием XX века закончилась эпоха электрогастрографии (ЭГГ), и в XXI веке в практику пришла электрогастроэнтерокография (ЭГЭКГ). Эта методика позволила исследовать не только моторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки, но и синхронно регистрировать биопотенциалы пяти отделов кишечной трубки [6].

ПРИНЦИП РАБОТЫ МЕТОДА

В состоянии покоя гладкомышечные клетки, так же как клетки сердечной мышцы и скелетной мускулатуры, имеют мембранный потенциал покоя, благодаря градиенту концентрации ионов по обе стороны от клеточной мембраны. Периодические изменения мембранного потенциала называются «медленные волны» (МВ), или «трансмембранный потенциал покоя», то есть разность потенциалов, существующая между внутри- и внеклеточной средой при отсутствии изменений электрической активности. Они возникают с постоянной частотой, характерной для каждого отдела ЖКТ. В дистальном направлении частоты этих волн уменьшаются. МВ сами по себе не вызывают мышечного сокращения. Сокращение гладкомышечной ткани возникает при появлении на плато медленных волн быстрых электрических осцилляций — потенциалов действия (ПД). Единичные ПД вызывают единичные сокращения, а группы ПД обуславливают ритмичные сокращения. МВ создают в мышцах потенциал, близкий к порогу активации, что создает возможность возникновения ПД с последующим сокращением мышечного волокна. При недостаточной деполяризации клеточной мембраны ПД затухают, при высокой деполяризации могут инициироваться распространяющейся медленной волной [8–10].

Механизм генерирования медленных волн отличается устойчивостью. Они мало изменяются под влиянием ацетилхолина, адреналина, атропина, морфина, гистамина, никотина. Но все эти вещества однозначно влияют на возникновение пиковых потенциалов и сокращение гладких мышц [11–13].

В настоящее время для регистрации этих потенциалов используются две группы методов: прямые и непрямые.

К прямым относятся методы, позволяющие непосредственно регистрировать сократительную активность ЖКТ. К этой группе относятся методики, основанные на непосредственном измерении внутрипросветного давления ЖКТ с помощью баллонов, микродатчиков, радиокапсул, открытых катетеров. Несмотря на точность получаемых результатов, недостатками этих методов является введение инородного тела, баллона или катетера непосредственно в просвет органа, что приводит к раздражению механорецепторов слизистой оболочки и изменяет его моторную активность. Также эти методы достаточно трудоемкие, очень часто дорогостоящие, требуют дополнительного обучения медицинского персонала и практически невыполнимы у тяжелых пациентов.

Ко второй группе относятся электрофизиологические методы, основанные на изучении электрической активности ЖКТ. Они базируются на данных многочисленных исследований, доказывающих наличие тесных взаимосвязей между электрической и сократительной деятельностью ЖКТ, и включают в себя как непосредственную регистрацию биопотенциалов гладкомышечных стенок органов с фиксированных на них электродов — прямая электрогастроэнтерография, так и их регистрацию с поверхности тела брюшной стенки или конечностей — периферическая (непрямая) электрогастроэнтерография. Непрямой метод имеет ряд преимуществ перед прямым. Процедура неинвазивна, не имеет противопоказаний и хорошо переносится всеми больными. Это позволяет обследовать даже крайне тяжелых пациентов как до операции, так и с первых часов послеоперационного периода. Учитывая простоту и доступность методики, можно проводить многократные повторные исследования для оценки динамики показателей в процессе лечения [14].

ВАРИАНТЫ РАСПОЛОЖЕНИЯ ЭЛЕКТРОДОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭЛЕКТРОГАСТРОЭНТЕРОГРАФИИ

В мире существует два основных подхода к проведению электрогастроэнтерографии

(ЭГЭГ). Это может быть суточная ЭГЭГ, когда электроды устанавливаются на передней брюшной стенке пациента, или стандартная 40-минутная периферическая ЭГЭГ, когда электроды установлены на конечностях пациента.

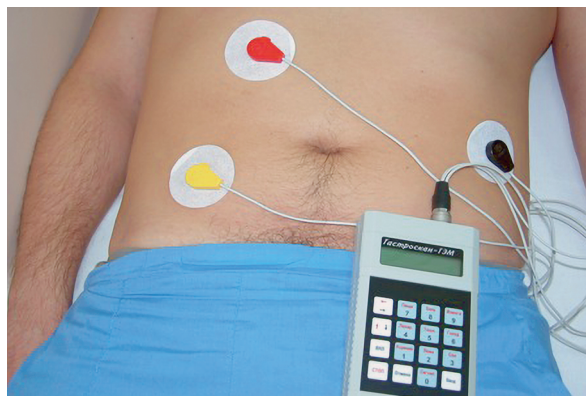


Рис. 1. Расположение электродов при суточной электрогастроэнтерографии по В.А. Ступину

Fig. 1. Location of electrodes during daily electrogastroenterography according to V.A. Stupin



Рис. 2. Расположение электродов при стандартной 40-минутной периферической электрогастроэнтерографии

Fig. 2. Electrode placement during standard 40-minute peripheral electrogastroenterography

Расположение электродов при суточной ЭГЭГ по В.А. Ступину (рис. 1):

- 1-й активный электрод располагается в зоне антродуоденального водителя ритма;
- 2-й активный электрод располагается в зоне илеоцекального угла;
- нейтральный электрод закрепляется в левой подвздошной области.

Расположение электродов при стандартной 40-минутной периферической ЭГЭГ (рис. 2):

- 1-й активный электрод закрепляется на правой руке пациента, ближе к кистевому суставу;
- 2-й активный электрод закрепляется на правой ноге пациента, на передней части голени, где нет мышц и сухожилий;
- нейтральный электрод закрепляется на левой ноге пациента, на передней части голени, где нет мышц и сухожилий [15].

Для оценки степени нарушений была разработана таблица нормальной миографической активности для различных отделов ЖКТ. Эти нормы были определены при исследовании 112 здоровых добровольцев.

Электрофизиологические параметры моторно-эвакуаторной функции можно описать при помощи трех основных показателей периферической электрогастроэнтерографии.

- Электрическая активность (P_i/P_s) — процентный вклад каждого из отделов пищеварительного тракта в общий частотный спектр, амплитудная характеристика, говорит о силе сокращений каждого отдела ЖКТ. Данный показатель исчисляется в процентах (%). Мы отошли от анализа абсолютных значений, так как процентное соотношение является постоянной величиной и более точно характеризует

электрическую активность различных отделов ЖКТ;

- Коэффициент ритмичности (K) — частотная характеристика, говорит о ритмичности сокращений различных отделов ЖКТ.
- Коэффициент соотношения (P_i/P_{i+1}) — соотношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему, говорит о координированности сокращений различных отделов ЖКТ [16].

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭЛЕКТРОГАСТРОЭНТЕРОГРАФИИ

Показания для исследования методом периферической ЭГЭГ — это наличие у больных разнообразных признаков нарушения моторной активности ЖКТ.

Цели проведения периферической ЭГЭГ:

- определение типа нарушения — функциональное или механическое;
- выявление отдела поражения ЖКТ;
- выбор метода лечения;
- подбор корректирующей терапии [17].

Нарушение моторики верхних отделов ЖКТ является важным аспектом в патогенезе развития язвенной болезни. В основе решения вопроса о дальнейшей тактике лечения может лежать возможность обратимости изменений по результатам ЭГЭГ [18].

Патология тонкой кишки является «серой зоной» ЖКТ, трудно поддающейся распространенным методам диагностики. При лечении патологии этой зоны часто приходится опираться только на клинический опыт врача. Функциональные нарушения тонкой кишки, которые встречаются наиболее часто, практически не

Таблица 1

Показатели электрогастроэнтерографии различных отделов желудочно-кишечного тракта у здоровых пациентов

Table 1

Indices of electrogastroenterography of different parts of the gastrointestinal tract in healthy patients

Отдел желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal tract department	Электрическая активность (P_i/P_s) / Electrical activity (P_i/P_s)	Коэффициент ритмичности (K) / Rhythmicity coefficient (K)	Коэффициент соотношения (P_i/P_{i+1}) / Ratio coefficient (P_i/P_{i+1})
Желудок / Stomach	22,4±11,2	4,85±2,1	10,4±5,7
Двенадцатиперстная кишка / Duodenum	2,1±1,2	0,9±0,5	0,6±0,3
Тошая кишка / Jejunum	3,35±1,65	3,43±1,5	0,4±0,2
Подвздошная кишка / Ileum	8,08±4,01	4,99±2,5	0,13±0,08
Толстая кишка / Colon	64,04±32,01	22,85±9,8	—



Рис. 3. Прибор «Гастроскан-ГЭМ»

Fig. 3. Device "Gastroscan-GEM"

имеют никаких эндоскопических характеристик. В данном случае метод ЭГЭГ не имеет аналогов [19].

Огромной нишей для использования данного метода оказалась абдоминальная хирургия. Зачастую ряд функциональных нарушений ЖКТ приходится дифференцировать от механической природы заболевания (спастическая и странгуляционная кишечная непроходимость, послеоперационный парез кишечника, ранняя спаечная непроходимость кишечника и др.). В этой ситуации большое значение играет фактор времени, и использование 40-минутной ЭГЭГ помогает провести диагностику у пациента и определить дальнейшую тактику ведения. Вследствие простоты использования метод можно применять на тяжелобольных и маломобильных пациентах, особенно после оперативного лечения [20, 21].

В настоящее время на отечественном рынке для проведения гастроэнтерографии используется аппарат «Гастроскан-ГЭМ» (рис. 3), производимый предприятием «Исток-Система» (г. Фрязино). Данный прибор позволяет проводить не только периферическую неинвазивную диагностику МЭФ всех отделов ЖКТ, но и выполнять суточный мониторинг кислотности верхних отделов ЖКТ. А соединение прибора с персональным компьютером избавило сотрудников от расчета оцениваемых показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный в данной статье метод периферической ЭГЭГ является перспективным в исследовании моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Методика не имеет противопоказа-

ний, неинвазивна и может использоваться у тяжелых пациентов в первые послеоперационные часы. Чувствительность метода составляет 96%, а результаты зачастую опережают данные традиционных диагностических методов, таких как эзофагогастродуоденоскопия или рентгенография желудка с барием [22]. Учитывая простоту и доступность методики, можно проводить многократные повторные исследования для оценки динамики показателей в процессе лечения. Актуальной является также проблема индивидуализации лечения больных в зависимости от типа нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и возможности динамического наблюдения за состоянием данной функции на фоне проводимого лечения с целью его возможной коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception

of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. Пермь: ПГМА; 1992.
2. Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система. Наука; 1983.
3. Alvarez W.C. The electrogastrogram and what it shows. JAMA. 1922;78(15):1116–1118.
4. Sobakin M.A., Smirnov I.P., Mishin L.N. Electrogastrography. IRE transactions on bio-medical electronics. 1962:129–132.
5. Собакин М.А. Экспериментальная методика электрографического исследования моторной деятельности желудка при пищеварении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1953;36:76–79.
6. Бутов М.А., Кузнецов П.С., Маслова О.А. и др. Электрогастроэнтерокология. Методическое пособие. М.; 2018.
7. Расулов М.И. Эндоскопические и электрографические особенности сезонного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
8. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка: механизмы регуляции. Л.: Наука; 1991:57–69.
9. Климов П.К., Устинов В.Н. Биоэлектрическая активность гладких мышц пищеварительного тракта и ее связь с сократительной деятельностью. Успехи физиологических наук. 1973;4(4):3–33.
10. Вискребенцева С.А. Диагностика и лечение нарушений миоэлектрической активности желудка у больных с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
11. Нотова О.Л. Оценка моторной деятельности желудка и различных отделов кишечника по данным периферической полиэлектрографии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1987.
12. Эттингер А.П. Основы регуляции электрической и двигательной активности желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1998;8(4):13–17.
13. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006. EDN RQDAGR.
14. Parkman H.P., Hasler W.L., Barnett J.L. et. al. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. 2003;15(2):89–102.
15. Wolpert N., Rebollo I., Tallon-Baudry C. Electrogastrography for psychophysiological research: Practical considerations, analysis pipeline, and normative data in a large sample. Psychophysiology. 2020;57(9):e13599.
16. Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Ступин В.А. (ред.). Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. Пособие для врачей. Мед-практика. М.; 2009.
17. Саблин О.А., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. и соавт. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии. Учебно-методическое пособие. СПб.: Российская военно-медицинская академия; 2002.
18. Собакин М.А., Привалов И.А., Махнев В.Н. Корреляция электропотенциалов дистальных участков поверхности тела с электрической активностью желудка. Новосибирск: Наука; 1975:59–64.
19. Солтанов В.В., Чумак А.Г. Симпатический нервный контроль двигательной активности тонкой кишки. Физиологический журнал СССР. 1990;76(1).
20. Виряльцев В.Н. и др. Электрогастрография в хирургической гастроэнтерологии. Казань; 2003:7–41.
21. Кизимова О., Фоминых Ю., Насыров Р., Успенский Ю., Косарева А., Никитина Д. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования. Университетский терапевтический вестник. 2023;5(4):177–187. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016>.
22. Прыгунова Т.М., Садовникова И.В., Лазарева Л.Г. и соавт. Возможности электрогастроэнтерографии в детской гастроэнтерологической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;11:31–33.

REFERENCES

1. Zimmerman J.S. Sketches of clinical gastroenterology. Perm: PGMA; 1992. (In Russian).
2. Klimov P.K. Peptides and digestive system. Nauka; 1983. (In Russian).
3. Alvarez W.C. The electrogastrogram and what it shows. JAMA. 1922;78(15):1116–1118.
4. Sobakin M.A., Smirnov I.P., Mishin L.N. Electrogastrography. IRE transactions on bio-medical electronics. 1962:129–132.
5. Sobakin, M. A. Experimental method of electrographic study of gastric motor activity during digestion. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 1953;36:76–79. (In Russian).
6. Butov M.A., Kuznetsov P.S., Maslova O.A. i dr. Electrogastroenterocology. Metodicheskoye posobiye. Moscow; 2018. (In Russian).
7. Rasulov M.I. Endoscopic and electrographic peculiarities of seasonal course of duodenal ulcer disease sea-

- sonal course of duodenal ulcer disease intestine. PhD thesis. Moscow; 1988. (In Russian).
8. Klimov P.K., Barashkova G.M. Physiology of the stomach: mechanisms of regulation. Leningrad: Nauka; 1991:57–69. (In Russian).
 9. Klimov P.K., Ustinov V.N. Bioelectrical activity of smooth muscles of the digestive tract and its relationship with contractile activity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1973;4(4):3–33. (In Russian).
 10. Vyskrebentseva S.A. Diagnostics and treatment of gastric myoelectric activity disorders in patients with gastroesophageal reflux disease. PhD thesis. Moscow; 2006. (In Russian).
 11. Notova O.L. Evaluation of the motor activity of the stomach and various parts of the intestine according to peripheral polyelectrography. PhD thesis. Moscow; 1987. (In Russian).
 12. Ettinger A.P. Fundamentals of regulation of electrical and motor activity of the gastrointestinal tract. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproctologii*. 1998;8(4):13–17. (In Russian).
 13. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Nutrition, microbiocenosis and human intelligence. Saint Petersburg: SpetsLit; 2006. EDN RQDAGR. (In Russian).
 14. Parkman H.P., Hasler W.L., Barnett J.L. et.al. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. 2003;15(2):89–102.
 15. Wolpert N., Rebollo I., Tallon-Baudry C. Electrogastrography for psychophysiological research: Practical considerations, analysis pipeline, and normative data in a large sample. *Psychophysiology*. 2020;57(9):e13599.
 16. Smirnova S.V. Siluyanov B.A. Stupin (eds.). Peripheral electrogastroenterography in clinical practice. Manual for doctors. Medpraktika. M.; 2009. (In Russian).
 17. Sablin O.A., Grinevich V.B., Uspenskiy Y.P. i dr. Functional diagnostics in gastroenterology. Saint Petersburg: Rossiyskaya voyenno-meditsinskaya akademiya; 200. (In Russian).
 18. Sobakin M.A., Privalov I.A., Makhnev V.N. Correlation of the electropotentials of distal areas of the body surface with the electrical activity of the stomach. Novosibirsk: Nauka; 1975:59–64. (In Russian).
 19. Soltanov V.V., Chumak A.G. Sympathetic nerve control of motor activity of the small intestine. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR*. 1990;76(1). (In Russian).
 20. Viryaltsev V.N. i dr. Electrogastrography in surgical gastroenterology. Kazan; 2003:7–41. (In Russian).
 21. Kizimova O., Fominykh Yu., Nasyrov R., Uspenskiy Yu., Kosareva A., Nikitina D. Morphological features of chronic gastroduodenitis in patients after cholecystectomy: results of an original study. *University Therapeutic Bulletin*. 2023;5(4):177–187. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016>. (In Russian).
 22. Prygunova T.M., Sadovnikova I.V., Lazareva L.G. i dr. Possibilities of electrogastroenterography in pediatric patients *Gastroenterology practice. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013;11:31–33. (In Russian).

УДК [616.8-009.7+616.74-009.7-08]-053.2
DOI: 10.56871/UTJ.2025.89.74.005

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ФИБРОМИАЛГИИ: К 40-ЛЕТИЮ ПЕРВОГО ОПИСАНИЯ. ЧАСТЬ I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

© 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 ORCID: <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 I. Эпидемиология, этиология и патогенез, диагностические критерии. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):47–72. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.89.74.005>

Поступила: 10.12.2024

Одобрена: 22.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Muhammad B. Yunus и Alfonse T. Masi в феврале 1985 года впервые описали 33 случая ювенильной первичной фибромиалгии (ФМ) 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 ювенильной фибромиалгии (ЮФМ) существенно меньше, чем о ФМ у взрослых пациентов, а в русскоязычных научных статьях вопросы ЮФМ практически не обсуждаются. Большинство опубликованных ранее обзоров литературы, посвященных ЮФМ, как правило, приводят информацию не только непосредственно о ней, но и, в большей степени, о ФМ у взрослых, что не вполне корректно, так как существует целый ряд уникальных особенностей ЮФМ и ее отличий от ФМ у взрослых. Цель настоящего обзора — обобщить оригинальные исследования ЮФМ, избегая ссылок на исследования с участием только взрослых пациентов. В части I статьи приведены данные о диагностических критериях, эпидемиологии, этиологии и патогенезе ЮФМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибромиалгия, дети, ювенильная фибромиалгия

HISTORY OF THE STUDY OF JUVENILE FIBROMYALGIA: ON THE 40TH ANNIVERSARY OF THE FIRST DESCRIPTION. PART I. EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS, DIAGNOSTIC CRITERIA

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

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

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

For citation: Santimov AV, Grechaniy SV, Novik GA. History of the study of juvenile fibromyalgia: on the 40th anniversary of the first description. Part I. Epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnostic criteria. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):47–72. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.89.74.005>

Received: 10.12.2024

Revised: 22.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Muhammad B. Yunus and Alfonse 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 I of the article presents data on the diagnostic criteria, epidemiology, etiology and pathogenesis of juvenile fibromyalgia.

KEYWORDS: fibromyalgia, children, juvenile fibromyalgia

ВВЕДЕНИЕ

М.В. Yunus и А.Т. Masi в феврале 1985 года впервые описали 33 случая ювенильной первичной фибромиалгии (ФМ), определив ее как распространенное и характерное ревматологическое заболевание, проявляющееся диффузной мышечно-скелетной болью и скованностью, которые часто зависят от различных факторов, таких как погода, физическая активность, качество сна, тревожность, стресс, и сопровождающееся отдельными болезненными точками в типичных локализациях, которые были отражены в предложенных М.В. Yunus и А.Т. Masi диагностических критериях [1], однако и 40 лет спустя практикующие врачи зачастую испытывают целый ряд трудностей в вопросах диагностики ювенильной ФМ (ЮФМ) и ее лечения. По данным наших исследований, в 2021–2024 годах в различных клиниках Санкт-Петербурга диагноз ЮФМ устанавливался лишь на 1,35–1,49% амбулаторных приемов детского ревматолога [2, 3], тогда как у 42,39% обратившихся пациентов единственной жалобой были боли в суставах, без каких-либо клинических, лабораторных и лучевых признаков их воспаления [3], что наводит на мысль о том, что ЮФМ с высокой долей вероятности выявляется у детей недостаточно, далеко не всегда правомочно замещаясь такими диагнозами, как «дисплазия соединительной ткани», «гипермобильный синдром», «артралгия» и рядом других. Это во многом может быть связано с недостаточной информированностью детских врачей о ФМ, так как в научной медицинской литературе актуальной информации о ЮФМ в настоящее время по-прежнему существенно меньше, чем о ФМ у взрослых пациен-

тов. Для сравнения: при поиске по запросу «fibromyalgia» в базе данных PubMed по состоянию на 3 декабря 2024 года обнаружено 15 224 статьи, тогда как по запросу «juvenile fibromyalgia» — всего 205 публикаций. В русскоязычных научных статьях до последнего времени вопросы ФМ у детей и подростков не обсуждались вовсе. В начале 2024 года мы попытались восполнить этот пробел и опубликовали две обзорные статьи по данной теме [4, 5], однако одна из них касалась преимущественно вопросов коморбидности ЮФМ с другими ревматическими заболеваниями, а первичной ЮФМ практически не касалась [4], а другая была сфокусирована на вопросах нарушений психического здоровья при ЮФМ и других ревматических заболеваниях у детей [5], тогда как проблемы, связанные с ЮФМ, безусловно, высокой психиатрической коморбидностью не ограничиваются.

Большинство опубликованных ранее англоязычных обзоров, посвященных ЮФМ, зачастую приводят информацию не только о ЮФМ, но и о ФМ у взрослых, не всегда четко обозначая в тексте, какая информация получена из исследований с участием взрослых пациентов, а какая на примере детей и подростков, что, с одной стороны, объяснимо невысокими количеством и качеством проведенных ранее исследований ЮФМ, а с другой стороны, не вполне корректно, так как ряд особенностей и отличий ЮФМ от ФМ взрослых были четко обозначены еще в публикации М.В. Yunus и А.Т. Masi 1985 года [1].

По нашему мнению, за прошедшие с момента ее первого описания 40 лет уже накоплено достаточное количество знаний о ЮФМ для попытки обобщить их, избегая ссылок на исследования с участием только взрослых пациентов.

Для осуществления данной цели были рассмотрены все публикации, обнаруженные в научной электронной библиотеке eLIBRARY по запросу «фибромиалгия», и по состоянию на 3 декабря 2024 года оригинальных исследований ЮФМ, опубликованных на русском языке, обнаружено не было.

Как уже было упомянуто выше, по запросу «Juvenile fibromyalgia» в базе данных PubMed по состоянию на 3 декабря 2024 года было обнаружено 205 публикаций, из них оригинальных исследований с участием пациентов с ФМ младше 18 лет, включая описание отдельных клинических случаев, — 101 статья. По запросу «Pediatric fibromyalgia» было обнаружено 325 статей, 121 из них дублировали статьи, обнаруженные по запросу «Juvenile fibromyalgia», среди 204 оставшихся статей дополнительно было найдено 27 оригинальных исследований с участием пациентов с ФМ младше 18 лет. По запросу «Children fibromyalgia» было обнаружено 689 статей, 299 из которых дублировали статьи, найденные по запросам «Juvenile fibromyalgia» и «Pediatric fibromyalgia», среди 390 оставшихся статей дополнительно было обнаружено еще 9 оригинальных исследований с участием пациентов с ФМ младше 18 лет. Таким образом, всего было проанализировано 137 оригинальных исследований с участием пациентов с ЮФМ, опубликованных за 40 лет, прошедших с момента ее первого описания. Данная статья — первая из цикла обзорных статей, приуроченных к юбилею первого описания ЮФМ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

В настоящее время не существует «золотого стандарта» критериев диагностики ЮФМ, и среди детских ревматологов нет единого мнения относительно того, какие из существующих диагностических критериев следует использовать врачам в реальной клинической практике.

Несмотря на то что диагностические критерии М.В. Yunus. и А.Т. Masi 1985 года никогда не были валидированы, на сегодняшний день они остаются единственными диагностическими критериями ФМ, специально предложенными для использования в педиатрической популяции, и по-прежнему часто используются детскими ревматологами в реальной клинической практике. Согласно данным критериям, диагноз ЮФМ правомочен при наличии 4 больших и 3 малых критериев

или при наличии первых 3 больших критериев, 4 болезненных точек и 5 малых критериев [1].

Большие критерии:

1. Генерализованная мышечно-скелетная боль в трех локализациях и более в течение трех месяцев и более.
2. Отсутствие другого заболевания, объясняющего боль.
3. Нормальные результаты лабораторных исследований.
4. Наличие пяти типичных болезненных точек и более.

Малые критерии:

1. Хроническая тревожность.
2. Повышенная утомляемость.
3. Нарушения сна.
4. Хронические головные боли.
5. Синдром раздраженного кишечника.
6. Субъективный отек мягких тканей.
7. Онемение.
8. Модуляция боли физической активностью.
9. Модуляция боли погодными факторами.
10. Модуляция боли тревогой или стрессом.

М.В. Yunus и А.Т. Masi исходно предлагали оценивать болезненность в 34 чувствительных точках, однако после публикации классификационных критериев Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) 1990 года, основанных на исследованиях взрослого населения, в диагностике ЮФМ, как правило, используются предложенные ACR 18 чувствительных точек (9 симметричных пар) [6].

1. Затылок: в местах прикрепления подзатылочных мышц.
2. Нижнешейный отдел: на передней стороне межпоперечных промежутков V, VI, VII шейных позвонков.
3. Трапециевидная мышца: посередине верхней границы.
4. Надостная мышца: в месте ее прикрепления, выше лопаточной ости у медиального края с каждой стороны.
5. Второе ребро: в области второго реберно-хрящевого соединения.
6. Латеральный надмыщелок плеча: на 2 см дистальнее надмыщелка.
7. Ягодица: в верхне-наружном квадранте в передней мышечной складке.
8. Большой вертел: позади вертельного выступа.
9. Коленный сустав: в области медиальной жировой подушки, проксимальнее суставной линии.

В 1993 году критерии ACR 1990 года, согласно которым для установки диагноза ФМ необходимо наличие как минимум 11 из 18 точек, были использованы D. Buskila и соавт. в первом эпидемиологическом исследовании ФМ у школьников [7], а в последующем широко использовались во многих исследованиях ЮФМ, наряду с диагностическими критериями M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 года [1].

N.F. Swain и соавт. в 2005 году впервые представили результаты стандартизированной оценки болезненных точек с использованием долориметрии в клинической выборке пациенток с ЮФМ (возраст от 13 до 17 лет, средний возраст 15,62 года). Среднее число болезненных точек составило 15,52 из 18 возможных, а средний порог чувствительности составил 2,58 кг/см². Корреляции, как между количеством болезненных точек, так и пороговым значением чувствительности, и продолжительностью боли и ее интенсивностью по визуальной аналоговой шкале, оказались незначимыми [8].

В 2010 году ACR предложила новые критерии для клинической диагностики ФМ у взрослых [9]. Преимущества критериев ACR 2010 года по сравнению с критериями M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 года и критериями ACR 1990 года заключаются в том, что они включают в себя балльную оценку тяжести основных симптомов, а также дополнительных соматических симптомов ФМ, простоту и быстроту использования, и исключение обследования болезненных точек, которое ранее неоднократно подвергалось критике из-за его субъективности и частой непоследовательности в применении. Вместо болезненных точек критерии ACR 2010 года предлагают оценивать индекс распространенности боли — количество областей тела, в которых пациент испытывает боль из 19 возможных. Критерии ACR 2010 года были использованы T.V. Ting и соавт. в исследовании 2016 года для диагностики ФМ у 47 девочек-подростков (возраст от 11 до 17 лет, средний возраст 15,3 года), соответствующих диагностическим критериям M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 года, и 48 подростков, соответствующих по возрасту и полу, с локализованной хронической болью (например, головной болью или болью в животе). Критерии ФМ ACR 2010 года продемонстрировали чувствительность 89,4% и специфичность 87,5% у подростков с ЮФМ, что позволяет предположить, что данные критерии могут быть применимы и в педиатрической популяции [10].

Критерии ACR для диагностики ФМ у взрослых были пересмотрены в 2016 году [11]. В обновленных диагностических критериях появилось важное изменение: генерализованная боль определяется как боль, присутствующая как минимум в 4 из 5 областей тела (верхние и нижние конечности, позвоночник). Такая формулировка позволяет снизить риски гипердиагностики ФМ при локализованных болевых синдромах. Также изменились требования к оценке сопутствующих заболеваний. Если в версии 2010 года обязательным было отсутствие другого расстройства, объясняющего боль, то сейчас диагноз ФМ считается правомочным независимо от наличия других заболеваний. Примечательно, что этот подход фактически повторяет формулировку из критериев ACR 1990 года, которая была исключена в версии 2010 года. Тогда также подчеркивалось, что наличие ФМ не исключает возможность наличия у пациента других клинически значимых заболеваний.

E.E. Peterson и соавт. в 2022 году проверили 20 пациентов с установленным диагнозом ЮФМ (возраст от 10 до 19 лет, средний возраст 14,8 года, 19 девочек и 1 мальчик) на предмет соответствия диагностическим критериям ФМ ACR 2016 года и критериям M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 года. 85% пациентов соответствовали диагнозу ФМ по обоим критериям, оставшиеся 15% — только критериям ФМ ACR 2016 года, поскольку критерии M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 исключают диагноз ЮФМ при наличии другого заболевания, объясняющего боль. 3 пациента с коморбидными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями не могли быть расценены как пациенты с ЮФМ по критериям M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 года, несмотря на данные их обследования, свидетельствующие о ремиссии иммуновоспалительного заболевания, при наличии сильной боли и других симптомов ФМ, позволивших установить диагноз, согласно критериям ACR 2016, которые, однако, тоже не безупречны. Авторы отмечают, что ограничением обоих критериев является необходимость минимальной продолжительности боли в течение 3 месяцев, тогда как хроническая боль — это динамичный нейропластический процесс, при котором дисбаланс в ноцицептивной обработке способствует проноцицептивному профилю, а нейропластичность у детей более выражена, чем у взрослых, и признаки неадаптивной нейропластичности можно обнаружить у них ранее, чем через 12 недель,

и соблюдение жестких временных рамок не подходит для диагностики ЮФМ и других хронических болевых синдромов у детей. Необходимо разработка новых диагностических критериев ЮФМ [12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Общая распространенность ФМ в мире колеблется от 0,4 до 9,3%, составляя в среднем 2,7%. Эпидемиология ЮФМ изучена недостаточно. Предполагаемая распространенность ЮФМ колеблется от 0,5 до 7,3%. ЮФМ чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, средний возраст начала заболевания составляет от 11,5 до 13,5 лет, варьируя от 5 до 18 лет.

D. Buskila и соавт. в 1993 году обследовали 338 здоровых учащихся одной из израильских школ (возраст от 9 до 15 лет, средний возраст 11,5 лет, 179 мальчиков и 159 девочек). Диагностическим критериям ФМ ACR 1990 года соответствовал 21 ребенок (6,2%) — 7 мальчиков (3,9%) и 14 девочек (8,8%) [8].

S. Sardini и соавт. в 1996 году обследовали 2408 учащихся одной из итальянских школ, которые на первом этапе исследования самостоятельно заполняли адаптированный опросник Кэмпбелла, по результатам которого ЮФМ была заподозрена у 66 человек (2,74%). На втором этапе исследования у данных 66 участников был собран подробный анамнез, проведено тщательное клиническое обследование, проведена проверка болезненных точек с помощью цифрового альгометра, а также некоторые лабораторные анализы для исключения других ревматических заболеваний. В результате ЮФМ была диагностирована у 29 детей (1,2%) [13].

M. Mikkelsen и соавт. в исследовании 1997 года диагностировали ЮФМ у 22 из 1756 финских школьников (1,25%) [14].

P. Clark и соавт. в 1998 году изучали распространенность ЮФМ среди 548 мексиканских школьников (возраст от 9 до 15 лет, средний возраст 11,9 года, 264 мальчика и 284 девочки). Диагностическим критериям ФМ ACR 1990 года соответствовали 7 детей, все из них девочки. Таким образом, распространенность ЮФМ среди мексиканских школьников составила 1,27% [15], почти столько же среди итальянских и финских школьников [13, 14], и почти в 5 раз ниже, чем среди израильских школьников [8]. В обсуждении результатов авторы отмечают, что эта разница может быть вызвана как этническими и социокультурными различиями между данными группами

населения, так и различиями в методологическом подходе, и подчеркивают объективные трудности проведения точной оценки распространенности ЮФМ [15].

Y. Durmaz и соавт. в 2013 году обследовали 1109 турецких школьников (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 14,8 года, 560 девочек и 549 мальчиков). ЮФМ, согласно диагностическим критериям M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 года, была выявлена у 61 из 1109 подростков (5,5%), у 48 из 560 девочек (8,6%) и у 13 из 549 мальчиков (2,4%) [16].

A. Çağliyan Türk и соавт. в 2019 году изучали распространенность ЮФМ среди 476 турецких школьников (возраст от 9 до 17 лет, средний возраст 13,81 года, 231 девочка и 245 мальчиков). Диагностическим критериям M.B. Yunus и A.T. Masi 1985 года соответствовали 35 школьников (7,35%) — 25 девочек (10,82%), 10 мальчиков (4,08%) [17].

S. Maddali Bongi и соавт. в 2023 году обследовали 7275 итальянских детей более раннего возраста (от 5 до 11 лет, средний возраст 8,2 года, 3525 девочек и 3750 мальчиков) на предмет соответствия диагностическим критериям ФМ ACR 2010 и 2016 года. 38 детей (0,5%) соответствовали критериям ACR 2010 года, а критериям ACR 2016 года — только 4 (0,1%), которые также соответствовали критериям ACR 2010 года. Вероятность соответствия диагностическим критериям ФМ ACR 2010 года была значительно выше у детей старше 8 лет, у детей, ранее получивших травмы, вызвавшие персистирующую боль, а также у детей, имевших по крайней мере одного родителя с распространенной болью или ФМ [18].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Фибромиалгия считается мультифакторным заболеванием. Предложено множество гипотез относительно причин ФМ у взрослых, включая усиленное восприятие боли, нарушение регуляции нейроэндокринных осей, микротравматизацию мышц, гипермобильность суставов, низкую физическую тренированность, аффективные расстройства и нарушения сна. Последние годы активно изучается роль провоспалительных цитокинов в развитии ФМ.

Центральная сенситизация — феномен повышенной возбудимости ноцицептивных цепей центральной нервной системы, играет ведущую роль в патогенезе ФМ. Изменения в синоптической передаче в центральной нервной

системе (в рецепторах, нейротрансмиттерах, ионных каналах и сигнальных путях), обусловленные как наследственной предрасположенностью, так и влиянием внешних факторов, усиливают сенситизацию до такой степени, что приводят к восприятию неболевых стимулов как болезненных, а также к преувеличенному (более длительному и распространенному) восприятию болевых стимулов.

Некоторые исследования продемонстрировали нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системе у пациентов с ФМ, однако для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Исследования этиологии и патогенеза ЮФМ немногочисленны, а предположения, что они аналогичны этиологии и патогенезу ФМ у взрослых, недостаточно обоснованны.

В последующих разделах мы подробнее остановимся на отдельных моментах этиологии и патогенеза ФМ, изученных в исследованиях с участием детей и подростков.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СЕМЕЙНЫЕ ФАКТОРЫ

Родители пациентов с ЮФМ часто сообщают о наличии в собственном анамнезе различных хронических болевых синдромов. Наличие ФМ или других хронических болевых синдромов в семьях детей с ЮФМ может указывать на наличие генетического звена в патогенезе ФМ, но также может предполагать негативное влияние семейного окружения.

D. Buskila и соавт. в 1996 году обследовали на предмет наличия ФМ 58 человек (возраст от 5 до 46 лет, средний возраст 17 лет, 35 мужского пола и 23 женского), рожденных от 20 матерей, страдающих ФМ. У 16 из них (28%) была выявлена ФМ, которая также была диагностирована у 2 из 20 их отцов (в исследовании включались только полные семьи). Среди детей с ЮФМ соотношение пациентов мужского и женского пола составило 0,8 по сравнению с 1,5 во всей исследуемой группе. В двух семьях, в которых ФМ страдали оба родителя, все дети были мужского пола, и в одной семье оба сына были здоровы, а во второй ЮФМ страдал только один из трех сыновей. Дети с ЮФМ и без нее не отличались по уровню тревоги, депрессии, общему самочувствию, качеству жизни и физическому функционированию. Для лучшего прояснения возможного влияния семейной среды авторы сравнили изучаемые показатели у детей, которые все еще живут дома со своими родителями, с теми, кто живет самостоятельно. Ни

по одной из исследованных переменных также не было отмечено существенных различий. Поскольку психологические и семейные факторы не отличались у детей с ЮФМ и без нее, высокая распространенность ЮФМ у детей матерей, страдающих ФМ, может быть обусловлена генетическими факторами [19].

S. Roizenblatt и соавт. в 1997 году обследовали 34 ребенка с ЮФМ (средний возраст 11 лет), 10 детей с диффузной болью, не соответствующих критериям ЮФМ, и 17 здоровых детей, соответствующих по возрасту и полу, а также их матерей, среди которых у 27 из 61 была диагностирована ФМ. В группе детей с ЮФМ наблюдалось значительное преобладание матерей с ФМ (71%) по сравнению с детьми с диффузной болью (30%) и здоровыми детьми (0%) [20].

ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬ СУСТАВОВ

У 10–15% здоровых детей отмечается избыточная подвижность суставов, и термин «синдром гипермобильности суставов» может использоваться лишь в случае сочетания гипермобильности суставов с беспокоящими ребенка симптомами, в том числе хронической мышечно-скелетной болью, при отсутствии других объясняющих ее причин. Синдром гипермобильности суставов является доброкачественным вариантом наследственных заболеваний соединительной ткани, и иногда используется термин «синдром доброкачественной гипермобильности суставов», подчеркивающий отличие данного состояния от более серьезных и потенциально опасных для жизни скелетно-мышечных синдромов, таких как некоторые формы синдрома Элерса–Данло, синдром Марфана, синдром Стиклера и синдром Лойса–Дитца. Несмотря на то что синдром гипермобильности суставов встречается очень часто, это состояние в значительной степени недооценивается врачами-педиатрами. Качество жизни детей с синдромом гипермобильности суставов может быть значительно хуже, чем у здоровых, в том числе в связи с наличием хронической боли.

A. Gedalia и соавт. в 1993 году впервые продемонстрировали статистически значимую ассоциацию между ЮФМ и гипермобильностью суставов. В ходе данного исследования ЮФМ была диагностирована у 21 из 338 детей (возраст от 9 до 15 лет, средний возраст 11,5 лет, 179 мальчиков и 159 девочек). Гипермобильность суставов была выявлена у 43 (13%) участников исследования — у 23 девочек (14%) и 20 мальчиков (11%). У 17 из

21 детей с ЮФМ (81%) наблюдалась гипермобильность суставов, и наоборот, у 17 из 43 детей с гипермобильностью суставов (40%) была диагностирована ЮФМ, в сравнении с только 4 случаями ЮФМ среди 295 детей без гипермобильности суставов (1%). В обсуждении результатов исследования авторы отмечают, что одна из возможных гипотез механизма развития ЮФМ при гипермобильности суставов заключается в том, что последняя может способствовать повторяющимся вывихам суставов и другим микротравмам, приводящим к повторяющимся локализованным болям в суставах, которые в результате могут вызвать центральную сенситизацию и прогрессировать до ФМ [21].

В следующем исследовании A. Gedalia и соавт. 2000 года среди 59 пациентов с ЮФМ (средний возраст 15,5 лет, 47 девочек и 12 мальчиков) гипермобильность суставов встречалась уже реже, только у 8 пациентов (14%), что не превышает ее распространенности в общей популяции [22].

Однако в исследовании D.M. Siegel и соавт. 1998 года, наблюдавших 45 пациентов с ЮФМ (возраст от 9 до 20 лет, средний возраст 13,3 года, 41 девочка и 4 мальчика), гипермобильность суставов при ЮФМ наблюдалась значимо чаще — у 18 пациентов (40%) [23].

T.V. Ting и соавт. в 2012 году наблюдали 131 подростка с ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 15,1 года, 121 девочка и 10 мальчиков), причем для 122 из них были доступны данные о наличии или отсутствии гипермобильности суставов, которая имела место у 58 пациентов (48%). Подростки с наличием или отсутствием гипермобильности суставов не отличались друг от друга по интенсивности боли, оцененной по визуальной аналоговой шкале, однако пациенты с гипермобильностью суставов продемонстрировали значительно большую чувствительность к боли, с более низкими болевыми порогами чувствительных точек и их большим количеством по сравнению с пациентами без гипермобильности суставов [24].

N.Ü. Şahin и соавт. в 2023 году изучали коморбидность ЮФМ и гипермобильности суставов у 120 детей с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (возраст от 10 до 18 лет). ЮФМ была выявлена у 77 пациентов (64%), гипермобильность суставов — у 38 (32%), признаки соматизации отмечались у 101 пациента (84%), симптомы тревоги — у 103 (86%), депрессии — у 102 пациентов (85%) [25].

W.R. Black и соавт. в исследовании 2023 года, включавшем 36 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 15,61 года), выявили гипермобильность суставов у 13 пациентов (36,1%), причем функциональная дезадаптация у пациентов с ЮФМ и гипермобильностью суставов оказалась ниже, чем у пациентов без гипермобильности суставов, а интенсивность боли была одинаковой в обеих группах. Группа пациентов с гипермобильностью суставов продемонстрировала большее сгибание бедра на всех этапах выполнения теста вертикального прыжка, других различий в кинематике между группами выявлено не было. Что касается кинетики, то в группе пациентов с гипермобильностью суставов наблюдался меньший момент тазобедренного сустава во фронтальной плоскости на ранней стадии приземления и больший момент тазобедренного и коленного суставов в горизонтальной плоскости на поздней стадии взлета. Других различий в биомеханике нижних конечностей между исследуемыми группами обнаружено не было [26].

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Исследования, посвященные изучению особенностей активации зон головного мозга, с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у взрослых, проведенные в последние 20 лет, показали, что симптомы хронической боли могут быть связаны с определенными структурными и/или функциональными изменениями головного мозга. M. Suñol и соавт. в 2022 году изучали изменения объема серого вещества и их функциональную и клиническую значимость у 34 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 13 до 18 лет, средний возраст 16,37 года), в сравнении с 38 сопоставимыми по возрасту и полу здоровыми подростками, которые прошли структурное магнитно-резонансное томографическое обследование и заполнили анкеты с оценкой основных симптомов ЮФМ. Используя воксел-ориентированную морфометрию, авторы оценили межгрупповые различия в объеме серого вещества и его связь с функциональными нарушениями, усталостью и болью. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с ЮФМ наблюдалось снижение объема серого вещества в области правой задней поясной коры и левой передней поясной коры, связанное с болью. Снижение объема серого вещества

при ЮФМ у подростков частично совпало с результатами аналогичных исследований при ФМ у взрослых, особенно в передней/задней поясной коре. В группе пациентов, сообщивших о более высокой функциональной дезадаптации, наблюдался больший объем серого вещества в левой нижней лобной извилине. Кроме того, усталость коррелировала с увеличением объема серого вещества в нижних лобных извилинах с двух сторон и в левой нижней височной коре. Боль была связана с увеличением объема серого вещества в нижних лобных извилинах с двух сторон и в правой верхней лобной коре. Наконец, продолжительность симптомов была связана со снижением объема серого вещества в височно-теменных областях, включая области, связанные с сознанием и речью. Полученные данные свидетельствуют о том, что не только дезадаптация при ЮФМ, но и продолжительность заболевания могут влиять на изменения в областях, вовлеченных в эмоциональные, самореферентные и языковые процессы. При этом снижение объема серого вещества, обусловленное болью, может выступать структурным признаком ЮФМ [27].

Н. Tong и соавт. в 2023 году обследовали 33 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 13 до 18 лет, средний возраст 15,85 года) и сравнили результаты с 33 сопоставимыми по возрасту и полу здоровыми подростками, которым была проведена функциональная магнитно-резонансная томография с применением давления на ноготь большого пальца левой руки с интенсивностью 2,5 или 4 кг/см² и оценкой интенсивности боли и неприятных ощущений по визуальной аналоговой шкале. Пациенты с ЮФМ сообщили о значительно большей интенсивности боли и неприятных ощущений, чем участники контрольной группы, в ответ на раздражители, связанные с давлением, при обеих интенсивностях. В группе пациентов с ЮФМ наблюдалась повышенная активация правой первичной соматосенсорной коры при давлении с интенсивностью 4 кг/см², а пиковые значения активации правой первичной соматосенсорной коры достоверно коррелировали с показателями индекса распространенности боли. Авторы также обнаружили, что большая первичная сенсомоторная активация коры головного мозга в ответ на нагрузку 4 кг/см² обуславливала различия в оценках интенсивности боли между изучаемыми группами. Обнаруженная повышенная чувствительность к давлению и усиление под его воздействием сенсомоторных

реакций коры головного мозга у девочек-подростков с ЮФМ может отражать центральную сенситизацию или усиление ноцицептивного воздействия [28].

М. Suñol и соавт. в 2024 году опубликовали результаты обследования 37 девочек-подростков с ЮФМ (средний возраст 16,26 года) и 43 сопоставимых по возрасту и полу здоровых подростков, которым была проведена функциональная магнитно-резонансная томография. У подростков с ЮФМ наблюдалось воксельное снижение функциональной связности в состоянии покоя в парацентральной дольке / первичной соматосенсорной коре и левой средней поясной коре. Последующий анализ выявил снижение функциональной связности в состоянии покоя, охватывающее основные кортикальные сенсорные центры. Кортико-кортикальные снижения функциональной связности в состоянии покоя в пределах парацентральной дольки / первичной соматосенсорной коры при ЮФМ происходили в участках коры, иннервируемых теми участками тела, где боль была наиболее частой, и предсказывали распространенность боли. И наоборот, у подростков с ЮФМ наблюдалось увеличение функциональной связности в состоянии покоя в пределах парацентральной дольки / первичной соматосенсорной коры таламуса и переднего островка. Таким образом, снижение кортико-кортикальной сенсорной интеграции, включающей парацентральную дольку / первичную соматосенсорную кору и охватывающую сенсорные системы, может лежать в основе болевых ощущений у подростков с ЮФМ. Снижение сенсорной интеграции сопровождается усилением перекрестных связей между сенсорными и аффективными областями, отвечающими за обработку информации, что потенциально указывает на сдвиг в сторону более эмоционально окрашенных сенсорных переживаний в ущерб специфической сенсорной дискриминации [29].

М. Suñol и соавт. также в 2024 году опубликовали результаты обследования 41 девочки-подростка с ЮФМ (средний возраст 16,6 года), у 18 из которых отмечалась высокая, а у 23 — низкая резилентность (способность противостоять стрессовым ситуациям и жизненным трудностям или быстро восстанавливаться после них), и 40 сопоставимых по возрасту и полу здоровых подростков. В подгруппе пациентов с ЮФМ с более высокой резилентностью были менее выраженные аффективные, но сходные основные сомати-

ческие симптомы, в сравнении с подгруппой с более низкой резилентностью. В подгруппе с более высокой резилентностью отмечалась повышенная связность во всем мозге и внутри сети пассивного режима работы мозга, а также более высокая связность между узлами сети пассивного режима работы мозга и областями самореференции, регуляции и обработки вознаграждений. И наоборот, более высокая связь сети пассивного режима работы мозга и премоторной системы наблюдалась в подгруппе с более низкой резилентностью. Таким образом, было показано, что более высокая резилентность сопровождается более высокой интеграцией сигналов в сети пассивного режима работы мозга, которая играет центральную роль в обеспечении внутренней ориентации и гибкости переключения внимания. Важно отметить, что данные взаимосвязи у пациентов с ЮФМ с более высокой резилентностью напоминали таковые у здоровых подростков, чего нельзя было сказать о подгруппе пациентов с более низкой резилентностью [30].

Нейропатия малых волокон

Нейропатия малых волокон — это периферическая полинейропатия, которая, как и ФМ, вызывает хроническую распространенную боль, непереносимость физической нагрузки, желудочно-кишечные симптомы и хроническую головную боль. Среди ее причин у взрослых рассматривают: сахарный диабет 2-го типа, последствия химиотерапии онкологических заболеваний, различные иммуновоспалительные заболевания, однако нейропатия малых волокон, по данным различных исследований, встречается почти у половины взрослых пациентов с ФМ. Нейропатия малых волокон характеризуется электрической гиперактивностью и дистальной дегенерацией периферических нейронов, которые отвечают за боль, ощущение тепла и холода, а также за внутренние вегетативные функции. Измерение плотности интраэпидермальных нервных волокон при биопсии кожи голеней с ее иммуногистохимическим исследованием является стандартом для подтверждения нейропатии малых волокон. Снижение плотности интраэпидермальных нервных волокон менее 5-го центиля нормального распределения является общепринятым диагностическим порогом для нейропатии малых волокон. A. Voneparth и соавт. в 2021 году выполнили биопсию кожи 15 пациентам с ЮФМ (возраст от 13 до 20 лет, средний возраст

17,2 года, 14 девочек и 1 мальчик), результаты сравнивали с данными 23 сопоставимых по возрасту и полу подростков без ЮФМ, подвергшихся биопсии кожи ранее, по другим показаниям. В результате 8 из 15 (53%) пациентов с ЮФМ имели снижение плотности интраэпидермальных нервных волокон менее 5-го центиля, в сравнении с только 1 из 23 (4%) здоровых участников контрольной группы. Средний показатель плотности интраэпидермальных нервных волокон у пациентов с ЮФМ составил 273 на мм² поверхности кожи против 413 на мм² у здоровых. Как и ожидалось, пациенты с ЮФМ чаще сообщали о функциональной дезадаптации, вегетативных нарушениях и хронической боли, чем здоровые подростки контрольной группы [31].

Хроническая усталость

Симптомы ФМ во многом пересекаются с клиническими проявлениями синдрома хронической усталости, и пациенты, страдающие ФМ, зачастую наблюдаются у врачей различных специальностей с диагнозом «синдром хронической усталости». D.S. Bell и соавт. в 1994 году продемонстрировали высокую ассоциацию между ЮФМ и синдромом хронической усталости, выявив ЮФМ у 8 из 27 детей с установленным диагнозом «синдром хронической усталости» (29,6%). Все 8 пациентов с ЮФМ были женского пола, тогда как среди 19 пациентов без нее было 15 девочек и 4 мальчика. Те дети, которые соответствовали критериям ФМ ACR 1990 года, имели статистически значимо более выраженную субъективную мышечную боль, нарушения сна и неврологические симптомы (онемение, покалывание, нарушение равновесия, головокружение), чем те, у кого ЮФМ была исключена [32].

J.W. Varni и соавт. в 2004 году протестировали 183 пациентов и/или их родителей (возраст от 2 до 18 лет, средний возраст 12,02 года, 144 девочки и 39 мальчиков) с различными ревматическими заболеваниями, в том числе 29 (15,85%) с ЮФМ, и оказалось, как по данным опроса самих пациентов, так и их родителей, что при ЮФМ наблюдается значительно большая степень усталости, и значительно более низкое связанное со здоровьем качество жизни, чем при ювенильном дерматомиозите, системной красной волчанке и всех субтипах ювенильного идиопатического артрита [33].

J.W. Varni и соавт. в 2007 году протестировали 59 пациентов с ЮФМ (возраст от 8 до

18 лет, средний возраст 13,73 года, 53 девочки и 6 мальчиков), 80 детей с различными онкологическими заболеваниями (возраст от 8 до 18 лет, средний возраст 12,88 года, 41 девочка и 39 мальчиков), 156 детей с различными ревматическими заболеваниями (возраст от 8 до 18 лет, средний возраст 13,43 года, 114 девочек и 42 мальчика), а также 3420 здоровых детей (возраст от 8 до 18 лет, средний возраст 11,54 года, 3078 девочек и 342 мальчика). Как и предполагалось, пациенты с ЮФМ продемонстрировали значительно более низкие показатели физического и психосоциального здоровья и более выраженную усталость, по сравнению со здоровыми детьми. Более того, пациенты с ЮФМ, у которых результаты обследований и лабораторных анализов в целом были в норме, продемонстрировали значительно более низкий общий показатель связанного со здоровьем качества жизни и более сильную боль и утомляемость, чем педиатрические пациенты с другими ревматическими или онкологическими заболеваниями, что еще раз подчеркивает важность оценки показателей связанного со здоровьем качества жизни у детей и подростков, страдающих ЮФМ [34].

Когнитивные нарушения

Примерно 50% взрослых с ФМ сообщают о когнитивных нарушениях (в англоязычной литературе обозначаемых емкими терминами «brain fog» или «fibro fog», не имеющих общепринятых вариантов перевода на русский язык, иногда называемых «затуманенным мозгом» или «фибромиалгическим туманом»), включающих трудности с концентрацией внимания, запоминанием, использованием литературного языка, многозадачностью и систематизацией информации. Данные о распространенности когнитивных нарушений при ЮФМ крайне ограничены. S. Gmusa и соавт. в 2022 году обследовали 31 пациента с ЮФМ (возраст от 12 до 17 лет, средний возраст 15 лет, 27 девочек и 4 мальчика), 65% которых сообщили о субъективных нарушениях когнитивных функций, а 39% имели их объективные нарушения по данным нейрокогнитивного тестирования, в основном в области скорости психомоторных реакций (23%), исполнительных функций (23%) и, реже, внимания (3%). Дети с субъективной дискогнитивностью продемонстрировали большую тревожность, большую депрессию, меньшую резилентность, более низкое качество жизни, связанное со здоровьем, и большую утомляе-

мость по сравнению с детьми без субъективных нарушений когнитивных функций, наличие которых не обязательно свидетельствовало об их объективном нарушении [35].

Нарушения сна

Нарушения сна встречаются при ЮФМ даже чаще, чем при ФМ у взрослых. Еще в первом исследовании ЮФМ, опубликованном M.B. Yunus и A.T. Masi в 1985 году, все 100% детей с ЮФМ сообщили о невосстановительном сне [1].

S. Roizenblatt и соавт. в 1997 году обследовали 34 детей с ЮФМ (средний возраст 11 лет), 10 детей с диффузной болью, не соответствующих критериям ФМ, и 17 здоровых детей, соответствующих по возрасту и полу, а также их матерей, среди которых у 27 из 61 была диагностирована ФМ. Все участники исследования прошли клиническое обследование, заполнили опросник о состоянии сна и прошли ночную полисомнографию, которой предшествовала ночь адаптации. Была проведена визуальная оценка состояния сна и компьютерный анализ альфа-, тета- и дельта-волн в фазу медленного сна. Жалобы на поверхностный и невосстанавливающий сон были более выражены у матерей с ФМ, чем у детей с ЮФМ, в то время как двигательное возбуждение во время сна, напротив, было более частым у детей с ЮФМ. Полисомнографические аномалии также были более выражены у матерей с ФМ, чем у детей с ЮФМ, с точки зрения снижения эффективности сна, увеличения числа пробуждений во время сна и альфа-вторжения в фазу медленного сна. В обеих группах наблюдалось увеличение индекса альфа + тета-времени/дельта-времени в фазу медленного сна по сравнению с соответствующими контрольными группами. Была обнаружена корреляция между индексом альфа + тета-времени/дельта-времени в фазу медленного сна и интенсивностью клинических проявлений боли и нарушений сна у детей и их матерей [20].

С.Е. Tayaag-Kier и соавт. в 2000 году провели полисомнографию 16 пациентам с ЮФМ (возраст от 9 до 18 лет, средний возраст 15 лет, 15 девочек и 1 мальчик) и 14 соответствующим по возрасту и полу здоровым детям. У пациентов с ЮФМ наблюдалась увеличенная латентность сна, сокращенное общее время сна, снижение эффективности сна и повышенное время бодрствования в часы, отведенные для сна. Кроме того, пациенты с ЮФМ проявляли чрезмерную двигатель-

ную активность во время сна, у 6 пациентов с ЮФМ (38%) был отмечен аномально повышенный индекс периодических движений конечностей во сне (>5 в час) [36].

M.N. Olsen и соавт. в 2013 году изучали субъективные и объективные показатели сна у 10 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 13 до 17 лет, средний возраст 16,2 года) в сравнении с таковыми у здоровых подростков контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу. У пациентов с ЮФМ была выявлена более низкая эффективность сна, больше пробуждений и больший процент такого нарушения сна, как альфа-дельта сон (70,3% от общего количества медленноволнового сна, против 21,9% у контрольной группы). При этом альфа-дельта сон не был связан с болью, дезадаптацией или субъективными нарушениями сна [37].

C. Malattia и соавт. в 2023 году выполнили полисомнографию 25 пациентам с ЮФМ (средний возраст 15,7 года, 20 девочек и 5 мальчиков) и 27 соответствующим по возрасту и полу здоровым детям. О невозможности сна сообщили 22 из 25 пациентов (88%), 18 (72%) продемонстрировали субъективное снижение качества сна по данным опросника состояния сна. У пациентов с ЮФМ наблюдался значительно более длительный период сна и более частые пробуждения после начала сна по сравнению со здоровыми сверстниками. Индекс распределения третьей стадии медленного сна у пациентов был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Субъективное плохое качество сна было связано с индексом распространенности боли, шкалой тяжести симптомов, депрессивными симптомами, усталостью и тяжестью симптомов при пробуждении. Индекс распределения третьей стадии медленного сна коррелировал с симптомами депрессии и раздражительностью. При множественном регрессионном анализе субъективное качество сна оказалось предиктором индекса распространенности боли, тогда как симптомы депрессии были предсказаны как по субъективным показателям сна, так и по параметрам полисомнографии, связанным с третьей стадией медленного сна [38].

СНИЖЕНИЕ БОЛЕВОГО ПОРОГА

Снижение болевого порога было зафиксировано при ФМ у взрослых, но количественных исследований изменения болевой чувствительности у подростков с ЮФМ не проводилось до 2017 года, когда C.D. King и

соавт. изучили различия в чувствительности к боли при надавливании (в области ладоней и лба) с помощью ручного алгометра у 34 девочек-подростков (возраст от 13 до 17 лет, средний возраст 15,4 года) с ЮФМ и контрольной группой из 31 здоровых подростков, сопоставимых по возрасту и полу. Была также изучена взаимосвязь между уровнями тревоги и боли. Подростки с ЮФМ продемонстрировали большую чувствительность к боли при надавливании по сравнению с контрольной группой. Корреляция между клинической болью и тревогой была значимой только для группы ЮФМ. Ни в одной из групп не было обнаружено взаимосвязи между тревогой и болью при надавливании. Повышенная чувствительность к боли при надавливании у подростков с ЮФМ, вероятно, свидетельствует об их склонности к периферической и/или центральной сенситизации, часто наблюдаемой при ФМ у взрослых [39].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ

Центральная сенситизация является важнейшим патогенетическим механизмом не только при ФМ, но и при часто встречающейся первичной головной боли у взрослых, а именно мигрени. M. de Tommaso и соавт. в 2017 году изучали симптомы центральной сенситизации и коморбидность с ЮФМ в группе из 151 ребенка с мигренью (возраст от 8 до 15 лет, 85 девочек, 66 мальчиков). Аллодиния отмечалась у 96,6% пациентов, перикраниальная болезненность — у 68,8%, но коморбидная ЮФМ наблюдалась только у 3,3% (5 пациентов — 2 девочки и 3 мальчика, возраст от 9,9 до 15 лет), однако у пациентов с коморбидной ЮФМ наблюдалась более выраженная аллодиния и перикраниальная болезненность, а также значительно более тяжелая депрессия и значительно более выраженное снижение качества жизни по сравнению с другими пациентами с мигренью [40].

Лишь небольшой процент случаев боли в грудной клетке у детей имеет кардиальное происхождение, а наиболее часто выявляемая причина — мышечно-скелетная боль, зачастую также связанная с центральной сенситизацией. B. Mansiz-Kaplan и соавт. в 2020 году обследовали 64 пациента с болью в грудной клетке (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 13,3 года, 54 девочки и 10 мальчиков). У 17 пациенток (26%) была диагностирована ЮФМ, а центральная сенситизация была выявлена у 22 участников (34,4%), причем центральная сенситизация отмечалась у 12 из

17 пациенток с ЮФМ (70%). Показатели интенсивности боли, тревоги, депрессии и жестокого обращения с детьми были выше среди пациентов с ЮФМ, чем у пациентов без нее, а также у пациентов с центральной сенситизацией по сравнению с пациентами без нее. Более высокие показатели боли были также связаны с жестоким обращением с детьми и центральной сенситизацией по данным регрессионного анализа [41].

Психологические и психосоциальные факторы

Существует значительная связь между ФМ и различными психологическими и психическими расстройствами, в первую очередь такими, как тревога и депрессия.

I.H. Vandvik и K.O. Forseth в 1994 году провели полуструктурированные индивидуальные и семейные психиатрические интервью с 10 подростками с подтвержденным диагнозом ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 15,7 года, 9 девочек и 1 мальчик), и в результате у 6 из них были установлены психиатрические диагнозы. У 1 пациента была диагностирована большая депрессия, а у 4 — дистимическое расстройство (подавленное или раздражительное настроение на протяжении большей части дня в течение как минимум одного года, сопровождающееся, по крайней мере, двумя из следующих симптомов: плохим аппетитом или перееданием, бессонницей или гиперсомнией, низкой энергией или усталостью, невысокой самооценкой, плохой концентрацией внимания или трудностями с принятием решений, чувством безнадежности). У 5 пациентов также было диагностировано тревожное расстройство, характеризующееся чрезмерной или нереалистичной тревогой в течение 6 месяцев, по крайней мере, в 4 из следующих областей: будущие события, адекватность поведения в прошлом, компетентность в спортивных, академических или социальных навыках, соматические жалобы, выраженная застенчивость, потребность в утешении по поводу различных проблем, выраженное чувство напряжения или неспособность расслабиться. 9 из 10 пациентов конкретно указали на беспокойство по поводу своего школьного функционирования. Результаты опросов и тестирования выявили несколько причин этого: у двух пациентов тестирование показало несоответствие ресурсов их собственным ожиданиям и ожиданиям родителей, в других случаях и пациенты, и родители имели довольно высокие

ожидания в отношении успеваемости в школе. Боль и усталость часто рассматривались семьей как причины неполучения ожидаемых результатов в школе, в то время как детальная оценка ситуации показала, что эмоциональные проблемы детей, тревога или депрессия часто были связаны с семейными или дружескими отношениями. Кроме того, 2 случая сексуального насилия были раскрыты за 1 и 2 года до обращения пациенток в ревматологическую клинику. У 7 матерей и 3 отцов были хронические заболевания, приводящие к длительной нетрудоспособности (у 2 матерей — ФМ). Таким образом, высокая частота индивидуального и семейного стресса указывает на необходимость психосоциального обследования и консультирования пациентов с ЮФМ [42].

L.E. Schanberg и соавт. в 1996 году изучали копинг-стратегии и их связь с показателями боли, дезадаптацией/функциональным состоянием, психологическими расстройствами и болевым поведением у 16 пациентов с ЮФМ (возраст от 10 до 20 лет, средний возраст 15 лет, 13 лиц женского пола и 3 мужского). Все пациенты заполнили детский опросник копинг-стратегий, состоящий из подшкал, оценивающих 6 когнитивных стратегий (отвлечение внимания, переосмысление болевых ощущений, игнорирование болевых ощущений, успокаивающие самоутверждения, молитва или надежда, а также катастрофизация) и 1 поведенческую стратегию (повышение уровня поведенческой активности). В конце анкеты испытуемые давали 2 отдельные оценки общей эффективности копинг-стратегий: степень своего самоконтроля над болью и насколько они способны уменьшить боль. Пациенты продемонстрировали ограниченную способность контролировать и уменьшать боль (в среднем 2,7 и 2,1 балла соответственно, по 6-балльной шкале). Наиболее часто используемыми копинг-стратегиями были успокаивающие самоутверждения, молитва и надежда, а также повышение поведенческой активности. Комплексный показатель контроля боли и рационального мышления значимо коррелировал с показателями тяжести боли, функциональной дезадаптации и психологического стресса [43].

G.J. Reid и соавт. в 1997 году обследовали 45 детей, разделенных на 3 группы по 15 человек, — пациенты с ЮФМ, пациенты с ювенильным идиопатическим артритом без коморбидной ФМ и здоровые дети (возраст от 10 до 18 лет, средний возраст в каждой груп-

пе — 14,5 года, по 13 девочек и 2 мальчика в каждой группе). В данном исследовании не было выявлено статистически значимых различий между группами в психологической адаптации, копинг-стратегиях и семейном функционировании ни у детей, ни у их родителей, за исключением более частого использования детьми с ЮФМ методов избегания проблем. Анализ клинических случаев психологической и семейной дисфункции также не выявил каких-либо групповых различий, что свидетельствует против бытовавших ранее гипотез, согласно которым ЮФМ является исключительно психогенным синдромом или вызывается преимущественно семейными патологическими факторами. ЮФМ оказалась связана с функциональной дезадаптацией, сравнимой по степени тяжести с таковой при ювенильном идиопатическом артрите. У многих детей, как с ЮФМ, так и ювенильным идиопатическим артритом, было выявлено превышение пороговых значений опросников для выявления депрессии. Возможно, что у некоторых пациентов хроническая боль может быть ассоциирована с развитием депрессии и/или тревожности. Были обнаружены существенные групповые различия в функциональной дезадаптации, боли, усталости, пороговом уровне чувствительности. Ряд переменных, характеризующих психологическую адаптацию, боль, усталость и копинг-стратегии, в значительной степени коррелировали с функциональной дезадаптацией [44].

М. Mikkelsen и соавт. в 1997 году изучали связь мышечно-скелетной боли с эмоциональными и поведенческими проблемами, особенно с симптомами депрессии, у 124 финских школьников с распространенной болью (средний возраст 10,7 года), 22 из которых (17,7%) соответствовали диагностическим критериям ЮФМ, в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту 108 детьми с болью в шее и контрольной группой из 131 здорового ребенка без какой-либо боли. У детей с распространенной болью уровень депрессии оказался значительно выше, чем у детей с болью в шее или у детей без боли, а у пациентов с ЮФМ — значительно выше, чем у детей с распространенной болью, не соответствующих диагностическим критериям ЮФМ. Таким образом, было показано, что распространенная мышечно-скелетная боль у детей, особенно ЮФМ, и симптомы депрессии имеют высокую степень коморбидности [14].

Л.Е. Schanberg и соавт. в исследовании 1998 года протестировали 29 родителей детей

с ЮФМ, 79% которых сообщили о наличии в личном анамнезе, по крайней мере, одного хронического болевого синдрома, чаще всего болей в ногах, плечах, шее или пояснице. История боли у родителей и семейное окружение коррелировали с состоянием здоровья детей с ЮФМ, которые воспринимали свое семейное окружение как значительно более сплоченное, чем их родители. Большая неконгруэнтность по шкале семейного окружения между детьми и родителями положительно коррелировала с большими нарушениями у детей [45].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2002 году обследовали 18 пациенток с ЮФМ (возраст от 9 до 19 лет, средний возраст 15,3 года) и 18 сопоставимых по возрасту пациенток с болью внизу спины. В обеих группах показатели депрессии оказались в пределах нормы или в диапазоне легкой депрессии у большинства испытуемых, но среди пациенток с ЮФМ была небольшая группа (16,7%), у которых показатели находились в диапазоне тяжелой депрессии. Показатели депрессии и функциональной дезадаптации оказались тесно связаны в обеих группах, а средняя интенсивность боли в значительной степени коррелировала с функциональными нарушениями только в группе ЮФМ. Использование избегательных копинг-стратегий демонстрировало тесную связь с большей функциональной дезадаптацией и депрессией в обеих группах. Хотя применение адаптивных стратегий, в частности отвлечения внимания, ассоциировалось с меньшей функциональной дезадаптацией в обеих группах, эти корреляции не достигли статистической значимости. Продолжительность боли существенно не влияла на уровень депрессии, функциональной дезадаптации или эффективность копинг-стратегий [46].

P.M. Conte и соавт. в 2003 году изучали темперамент, психологическую адаптацию, семейное окружение, чувствительность к боли и различия в реакции на стресс между 16 пациентами с ЮФМ (11 девочек (возраст от 10,5 до 17,7 лет, средний возраст 14,25 года) и 5 мальчиков (возраст от 7,4 до 17,4 года, средний возраст 13,6 года)), 16 пациентами с ювенильным идиопатическим артритом и 16 здоровыми детьми, сопоставимыми по полу и возрасту. Пациенты с ЮФМ продемонстрировали большую нестабильность темперамента (о чем свидетельствовали значительно более низкое настроение, нерегулярность повседневных привычек, низкая ориентация в задачах и высокая отвлекаемость), повышенный

уровень депрессии и тревожности, меньшую сплоченность семьи и более высокую чувствительность к боли по сравнению с двумя другими группами. Родители детей с ЮФМ, оценивая себя, также сообщили о более высоком уровне тревожности и депрессии и более низкой общей психологической адаптации по сравнению с родителями детей из двух других групп [47].

J.S. Seng и соавт. в 2004 году выявили ЮФМ у 0,9% из 647 детей (в возрасте от 0 до 8 лет, средний возраст 4,83 года) с посттравматическим стрессовым расстройством, в сравнении с 0,3% из 5940 детей без посттравматического стрессового расстройства и у 3,9% из 1025 подростков (в возрасте от 9 до 17 лет, средний возраст 12,8 года) с посттравматическим стрессовым расстройством, в сравнении с 1,8% из 3988 подростков без посттравматического стрессового расстройства [48].

G.J. Reid и соавт. в 2005 году опубликовали результаты исследования взаимодействия 45 детей и их родителей, разделенных на 3 группы по 15 человек, — пациенты с ЮФМ, пациенты с ювенильным идиопатическим артритом без коморбидной ФМ и здоровые дети (возраст от 10 до 18 лет, средний возраст в каждой группе — 14,5 года, по 13 девочек и 2 мальчика в каждой группе), во время выполнения детьми 5-минутных упражнений, вызывающих боль. В плане взаимоотношений родителей и их детей не было получено существенных различий между группами. Дети с меньшей вероятностью выполняли задание, если родители произносили фразы, препятствующие совладанию с болью, а также после негативных высказываний самих детей о задании или боли. Родители, как правило, были внимательны и редко препятствовали тому, чтобы их дети справлялись с упражнениями. В среднем родители делали заявления, призывающие своих детей справляться с болью и продолжать выполнять упражнения в течение примерно одной трети времени выполнения упражнений. Использование родителями любого типа адаптивных копинг-стратегий или поощрение родителями детей к их использованию может быть важным, главным образом, потому, что это уменьшает катастрофизацию или сосредоточение внимания детей на негативных аспектах боли [49].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2007 году оценили взаимоотношения со сверстниками у 55 подростков с ЮФМ (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 15,04 года, 52 девочки и 3 мальчика) по сравнению с 55 их од-

ноклассниками, не имеющими хронических заболеваний. Подростки с ЮФМ воспринимались сверстниками (как по собственному мнению, так и по отзывам одноклассников) как более изолированные, замкнутые и менее популярные, подростки с ЮФМ были менее любимы, их реже выбирали в качестве лучших друзей и у них было меньше взаимных дружеских отношений. Подростки с ЮФМ чаще воспринимались сверстниками как часто болеющие, менее атлетически подготовленные и менее физически привлекательные, при этом они не воспринимались как отличающиеся от одноклассников с точки зрения их академической успеваемости. Несмотря на некоторую вариабельность представлений сверстников о подростках с ЮФМ, у них гораздо чаще возникали социальные проблемы, характеризующиеся социальной изоляцией и неприятием сверстниками. Интересно, что учителя не воспринимали подростков с ЮФМ как менее популярных, а лишь как значительно менее агрессивных. С учетом того, что пациенты с ювенильным идиопатическим артритом и многими другими хроническими заболеваниями не уступают в популярности своим здоровым сверстникам, вполне возможно, что большие трудности с социальным функционированием у подростков с ЮФМ могут быть результатом большей частоты психических симптомов у данных пациентов (таких как повышенная тревожность и депрессия) [50].

В последующем исследовании S. Kashikar-Zuck и соавт. 2008 года было предложено принять участие тем же 55 подросткам с ЮФМ и 55 их здоровым одноклассникам, согласились 47 пациентов с ЮФМ и их матери и 46 их здоровых одноклассников и их матери. У подростков с ЮФМ отмечались значительно более высокие уровни боли, тревоги, депрессии, худшее общее состояние и более выраженные трудности с вниманием и проблемы с поведением, чем у их здоровых сверстников. У матерей подростков с ЮФМ было значительно больше болевых ощущений и депрессивных симптомов, чем у матерей их здоровых сверстников. 24,3% матерей подростков с ЮФМ сообщили о наличии ФМ у себя, тогда как среди матерей здоровых подростков из группы сравнения только у 5,7% была ФМ, что согласуется с распространенностью ФМ у женщин в общей популяции. У подростков с ЮФМ наличие боли у матери в анамнезе ассоциировалось со значительно более выраженными функциональными нарушениями.

Кроме того, в группе ЮФМ также наблюдалось более низкое общее функционирование семьи, а семейные отношения характеризовались более высоким уровнем конфликтности, более низким уровнем сплоченности и менее организованной структурой, чем в семьях группы сравнения [51].

S. Kashikar-Zuck и соавт., также в 2008 году, опубликовали результаты стандартизированных психиатрических интервью с 76 подростками, страдающими ЮФМ, и их родителями (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 14,89 года, 66 девочек и 10 мальчиков). В общей сложности 67,1% пациентов имели, по крайней мере, 1 текущий психиатрический диагноз и 71,5% — как минимум один психиатрический диагноз в течение жизни. Наиболее частым психиатрическим диагнозом было тревожное расстройство (57,5% пациентов). Хотя расстройства настроения также были широко распространены (у 22% в настоящий момент, у 41,1% в течение жизни), распространенность большой депрессии была ниже, чем у взрослых пациентов с ФМ (у 8,2% в настоящий момент и у 26% в течение жизни), а биполярное расстройство не было диагностировано ни у одного из пациентов. Различные поведенческие расстройства были диагностированы у 26% пациентов, наиболее часто — синдром дефицита внимания и гиперактивности с преобладанием дефицита внимания (15,1% пациентов). Более одного психиатрического диагноза в настоящий момент было выявлено у 30,1% пациентов, в течение жизни — у 38,4%. Общая оценка врачом состояния здоровья пациента была значительно ниже у пациентов с текущим тревожным расстройством, чем без него. Существенных различий в выраженности боли между пациентами с тревожным расстройством, расстройствами настроения или поведения и без них выявлено не было [52].

K. Lommel и соавт. в 2009 году обследовали 32 девочек-подростков, госпитализированных в психиатрическое отделение в связи с суицидальными мыслями, агрессивным поведением, злоупотреблением психоактивными веществами и расстройствами настроения, соответствующих диагностическим критериям ЮФМ (возраст от 12 до 18 лет, средний возраст 15,2 года), в сравнении с 30 сопоставимыми по возрасту пациентками, поступившими в то же отделение в связи с теми же причинами, но не соответствующими диагностическим критериям ЮФМ. Показатели детского опросника соматизации, модифи-

цированного для детей опросника о влиянии ФМ на пациента, шкал тревоги, депрессии и поведенческих расстройств, были значительно повышены у пациенток с ЮФМ по сравнению с пациентками, у которых ее не было. Значительный процент подростков, поступающих в психиатрические больницы, являются жертвами физического и/или сексуального насилия. Пациентки с ЮФМ чаще сообщали о физическом (в 34,4% случаев) или сексуальном (в 40,6% случаев) насилии в анамнезе по сравнению с пациентками без ЮФМ (21,4 и 27,6% соответственно), однако данные различия не были статистически значимыми [53].

C.J. Libby и соавт. в 2010 году обследовали 57 подростков с ЮФМ (возраст от 10 до 18 лет, средний возраст 15,5 года, 53 девочки и 4 мальчика) и их родителей. По данным регрессионного анализа, ежедневные неприятности, катастрофизация и самооффективность оказались предикторами качества жизни ребенка: самооффективность была предиктором боли, а ежедневные неприятности — депрессии. Самооффективность и социальная поддержка семьи смягчали взаимосвязь между повседневными проблемами и депрессией. Таким образом, было показано, что ежедневные неприятности могут быть связаны с последствиями для здоровья детей с ЮФМ в большей степени, чем основные жизненные события, а катастрофизация и вера в самооффективность могут быть подходящими целями для терапевтического вмешательства. Различные хронические болевые синдромы (включая ФМ, но не ограничиваясь ей) были выявлены у 56% родителей пациентов с ЮФМ [54].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2010 году изучали взаимосвязь между болью и психическими симптомами, а также болью у родителей, и пропусками занятий в школе у 102 подростков с ЮФМ (возраст от 11 до 18 лет, средний возраст 14,96 года, 89 девочек и 12 мальчиков). 13 участников (12,7%) обучались на дому из-за симптомов ФМ, что почти в 6 раз выше распространенности домашнего обучения в общей популяции американских школьников (2,2%). Те же пациенты, которые посещали школу в обычном режиме, пропускали в среднем 2,9 дня в месяц, при этом треть участников пропускали более 3 дней в месяц. Продолжительность и интенсивность боли не отличались между подростками, посещавшими школу, и обучавшимися на дому. Болевой анамнез матерей также не был связан с пропусками школы детьми. Подростки с тревожными

расстройствами или расстройствами внимания также не пропускали занятия в школе значимо чаще, чем те, у кого не было этих диагнозов. Однако депрессивные симптомы, сообщаемые самими подростками, оказались в значительной степени связаны с пропусками занятий в школе. В обсуждении результатов исследования авторы подчеркивают, что наряду с депрессивными симптомами, могут существовать дополнительные факторы, не оцененные в данном исследовании (например, взаимоотношения со сверстниками и семьей, а также неадаптивные копинг-стратегии, такие как катастрофизация боли), которые могут повлиять на пропуски занятий в школе [55].

K. Lommel и соавт. в 2011 году опубликовали результаты обследования 55 биологических родственников женского пола по материнской линии (42 матери, 11 бабушек, 2 тети, средний возраст 42 года) 55 находящихся у них под наблюдением в психиатрическом отделении девочек-подростков, 28 из них с ЮФМ, 27 — без нее. Обе группы родственников продемонстрировали высокий уровень усталости, боли и нарушений повседневного функционирования. Эти данные не подтвердили гипотезу авторов о том, что родственники подростков с ЮФМ будут сообщать о значительно большей боли, усталости и нарушениях функционирования по сравнению с родственниками подростков без ЮФМ. Однако наблюдалась тенденция к стабильно более высоким показателям (или к большему количеству нарушений) у родственников подростков, которые соответствовали критериям ЮФМ, что указывает на возможность того, что больший размер выборки мог бы продемонстрировать статистически значимые различия. Кроме того, авторы подчеркивают, что родственники подростков обследовались в период повышенного стресса, связанного с госпитализацией их дочери/внучки/племянницы в психиатрическое отделение, и, вполне возможно, что они сообщили бы о меньшем количестве симптомов, если бы были обследованы в период меньшего стресса [56].

S. Sil и соавт. в 2013 году опубликовали результаты онлайн-тестирования 77 человек (39 пациентов с ЮФМ и 38 здоровых участников, сопоставимых по возрасту и полу, средний возраст 18,7 года, 70 лиц женского пола и 7 мужского), которые за 4 года до того были обследованы совместно с их родителями, и оказалось, что семейное окружение в раннем подростковом возрасте в значительной сте-

пени предсказывало усиление депрессивных симптомов в раннем взрослом возрасте, как в группе ЮФМ, так и в здоровой контрольной группе. В частности, контролирующее семейное окружение (использование правил для контроля над семьей и предоставление небольшой независимости) в раннем подростковом возрасте было определяющим фактором в прогнозировании ухудшения долгосрочного эмоционального функционирования пациентов с ЮФМ. Поведенческие и семейные вмешательства должны способствовать самостоятельному преодолению трудностей у подростков с ЮФМ и большей гибкости в воспитании, чтобы способствовать успешным долгосрочным копинг-стратегиям [57].

S. Kashikar-Zuck и соавт. в 2013 году обследовали 151 пациента с ЮФМ (возраст от 10 до 18 лет, средний возраст 15,07 года, 136 девочек и 153 мальчика) в сравнении с 153 пациентами с хронической мигренью (возраст от 10 до 18 лет, средний возраст 14,54 года, 125 девочек и 28 мальчиков). У пациентов с ЮФМ были значительно более выражены тревожные и депрессивные симптомы, а также отмечалось более низкое качество жизни по сведениям всех изучаемых показателей (физическое, эмоциональное, социальное и школьное функционирование), как по данным опроса пациентов, так и их родителей [58].

M. Offenbächer и соавт. в 2016 году с целью валидации переведенного на немецкий язык опросника функциональной дезадаптации обследовали 329 пациентов с ЮФМ (возраст от 8 до 18 лет, средний возраст 13,9 года, 265 девочек и 64 мальчика), наблюдавшихся в одном центре, специализирующемся на лечении ЮФМ. Были получены значимые корреляции между показателями опросника функциональной дезадаптации и такими показателями, как число болезненных точек, интенсивность боли в момент обследования и в течение предыдущей недели, выраженность утомляемости в течение предыдущей недели, показателями физического, психологического и социального благополучия, в том числе депрессии и катастрофизации, возможностью участия в школьных спортивных мероприятиях, а также количеством пропущенных дней в школе, как в текущем, так и в предыдущем учебном году. Таким образом, перевод опросника функциональной дезадаптации на немецкий язык успешно прошел валидацию и был рекомендован к применению у немецких детей и подростков, страдающих ЮФМ [59].

Т. Miyamae и соавт. в 2018 году выполнили психологическое обследование 42 пациентов с ЮФМ, у 5 из которых были диагностированы расстройства аутистического спектра, у 3 — синдром дефицита внимания и гиперактивности, у 2 — расстройства обучения (у 1 из которых также наблюдалось расстройство аутистического спектра). У 4 из этих 9 пациентов нарушение развития нервной системы было диагностировано после ЮФМ, которая обсуждалась авторами как возможный триггер, тогда как у 5 оставшихся пациентов нарушение развития нервной системы, напротив, предшествовало развитию ЮФМ [60].

М.М. Fraga и соавт. в 2019 году обследовали 50 пациентов с ЮФМ (средний возраст 13,5 года, 43 девочки и 7 мальчиков), 50 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (средний возраст 12,4 года, 41 девочка и 9 мальчиков) и 50 сопоставимых по возрасту и полу здоровых детей контрольной группы и их родителей. Самые высокие показатели боли, самые низкие показатели копинг-стратегий, самые высокие показатели восприятия боли и худшие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, наблюдались в группе ЮФМ, по сравнению как с группой с ювенильным идиопатическим артритом, так и контрольной группой, как по данным опроса детей, так и их родителей [61].

S. Gmusa и соавт. в 2019 году обследовали 65 пациентов с ЮФМ (возраст от 8 до 18 лет, средний возраст 15 лет, 57 девочек и 8 мальчиков) и их родителей на предмет соответствия показателей качества жизни, связанного со здоровьем, сообщаемых самими пациентами и их родителями, и продемонстрировали хорошее или отличное соответствие между всеми показателями, полученными от пациентов и их родителей, независимо от возраста или пола пациента. Уровень согласия не был связан с продолжительностью или тяжестью боли, но меньшее согласие по психосоциальным показателям качества жизни, связанного со здоровьем, наблюдалось у пациентов более старшего возраста [62].

A. Çagliyan Türk и соавт. в 2019 году обследовали 35 пациентов с ЮФМ (возраст от 9 до 17 лет, средний возраст 14,8 года, 25 девочек и 10 мальчиков), в сравнении с 105 сопоставимыми по возрасту и полу здоровыми подростками. Количество малых диагностических критериев ЮФМ, количество болезненных точек, уровень депрессии и количество дней, в течение которых участники не посещали школу, были достоверно выше в

группе ЮФМ, по сравнению с контрольной группой, а показатели качества жизни, оцениваемые по физическому, эмоциональному и социальному функционированию и проблемам, связанным со школой, в группе ЮФМ были значительно ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, в очередной раз было показано, что ЮФМ негативно влияет на качество жизни и может привести к пропускам занятий в школе, плохой успеваемости, депрессии и тревожности среди пациентов школьного возраста [17].

S. Gmusa и соавт. в 2021 году обследовали 31 пациента с ЮФМ (возраст от 12 до 17 лет, средний возраст 15 лет, 27 девочек и 4 мальчика), у 8 из них отмечались суицидальные мысли, наличие которых было ассоциировано с более высоким уровнем тревоги и депрессии и более низкой резилентностью. Напротив, более высокая резилентность пациентов была независимо ассоциирована со снижением вероятности суицида у пациентов с ЮФМ [63].

N.R. Voileau и соавт. в 2023 году обследовали 88 пациентов с хронической мышечно-скелетной болью (возраст от 8 до 17 лет, средний возраст 13,9 года, 55 девочек и 33 мальчика) — 31 с ЮФМ, 32 с ювенильным идиопатическим артритом и 25 с неспецифической хронической болью. Пациенты с ЮФМ сообщили о более высоких показателях клинической боли и связанной с болью стигматизации, чем пациенты с ювенильным идиопатическим артритом и с неспецифической хронической болью, однако различий в отношении экспериментальной боли выявлено не было. Стигматизация, ассоциированная с болью, была связана с более высокой оценкой воздействия боли, а также с большей среднесуточной интенсивностью болевых ощущений. Таким образом, подростки, испытывающие необъяснимую с обывательской точки зрения боль, сообщают о большей стигматизации и более сильной боли, чем их сверстники с более четкими объяснениями причин их боли, чем при ЮФМ [64].

ПИТАНИЕ

Ожирение является фактором риска развития ФМ у взрослых, но существует ли аналогичная взаимосвязь у детей — остается неясным. В исследовании K.C. Deere и соавт. 2012 года изучалось, связано ли ожирение с жалобами на хроническую мышечно-скелетную боль, как локализованную, так и распространенную, у 3376 подростков (средний

возраст 17,8 года, 1952 девочки и 1424 мальчика). Мышечно-скелетная боль различных локализаций отмечалась у 1508 участников (44,7%), боли в коленных суставах — у 293 (8,7%), хроническая распространенная боль, согласно диагностическим критериям ФМ ACR 1990 года, наблюдалась у 144 пациентов (4,3%), у 108 девочек (5,5%) и 36 мальчиков (2,5%). 7% участников страдали ожирением, 11,3% имели избыточный вес, 77,3% — нормальную массу тела и у 4,5% участников отмечалась недостаточность веса. Ожирение было связано с увеличением вероятности возникновения боли различных локализаций, в том числе боли в коленных суставах, но не ФМ. Ожирение также было ассоциировано с головной болью, но не с болью в животе [65].

S.G. da Silva и соавт. в 2012 году оценивали индекс массы тела, окружность талии, процентное содержание жира в организме с помощью биоимпедансометрии, признаки неправильного питания, а также возможные расстройства пищевого поведения с помощью опросника исследования расстройств пищевого поведения у 23 девочек-подростков с ЮФМ (возраст от 10,2 до 19,9 года, средний возраст 15,2 года) и 23 сопоставимых по возрасту здоровых девочек-подростков. Авторы не наблюдали статистически значимой разницы между группами в отношении индекса массы тела, процента жировой массы, потребления энергии, макронутриентов и микронутриентов, а также симптомов нарушения пищевого поведения. Однако в группе пациентов с ЮФМ наблюдалась значимая корреляция между индексом массы тела, а также процентным содержанием жира в организме и общим показателем опросника расстройств пищевого поведения у детей [66].

Т. Miyamae и соавт. в исследовании 2013 года определяли уровни убихинона-10, убихинола-10, свободного холестерина, эфиров холестерина и свободных жирных кислот в плазме крови у 10 пациентов с ЮФМ (возраст от 8,3 до 18,7 года, средний возраст 14,7 года, 8 девочек и 2 мальчика) и у 67 здоровых детей контрольной группы (средний возраст 11,5 года, 30 девочек и 37 мальчиков). Уровни свободного холестерина и его эфиров были значительно повышены при ЮФМ по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о возможном высоком уровне гиперхолестеринемии при этом заболевании. Уровень убихинола-10 в плазме крови был существенно снижен, а соотношение убихинона-10 к общему коэнзиму Q10 оказалось за-

метно увеличенным у подростков с ЮФМ по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить, что ЮФМ ассоциирована с дефицитом коэнзима Q10 и повышенным окислительным стрессом. Более того, уровень жирных кислот в плазме крови был существенно выше, а содержание полиненасыщенных жирных кислот в общем количестве жирных кислот оказалось заметно ниже при ЮФМ, чем в контрольной группе, что свидетельствует об усилении окислительного повреждения тканей при ЮФМ. Интересно, что содержание мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая и пальмитолеиновая кислоты, было значительно увеличено у пациентов с ЮФМ по сравнению с контрольной группой, вероятно, для компенсации дефицита полиненасыщенных жирных кислот [67].

Также Т. Miyamae и соавт. в 2016 году опубликовали 3 клинических случая нервной анорексии, приведшей к госпитализации, с потерей от 12,9 до 32,7% массы тела у 3 девочек-подростков с ЮФМ (14, 15 и 17 лет). Интересно, что все дети реже жаловались на общую распространенную боль, характерную для ФМ, в периоды, когда они активно страдали расстройствами пищевого поведения и имели заметное снижение веса [68].

ВАКЦИНАЦИЯ

Возможная роль вакцинации в развитии или провоцировании ЮФМ окончательно не доказана.

М. Martínez-Lavín в 2014 году сообщил о наблюдаемых им случаях развития симптомов ФМ у 2 девочек (11 и 14 лет) через 2 и через 4 недели после вакцинации против вируса папилломы человека, без каких-либо других возможных провоцирующих факторов [69].

N. Agmon-Levin и соавт., также в 2014 году, сообщили о 19 случаях развития синдрома хронической усталости и/или ФМ после иммунизации вакциной против гепатита В, преимущественно у взрослых пациентов (средний возраст 28,6 года, 13 женщин и 6 мужчин), но среди них был и 1 случай развития ФМ у девочки 11 лет через 3 недели после вакцинации [70].

ФИЗИЧЕСКАЯ ТРАВМА

Роль физической травмы в развитии ФМ многократно изучалась у взрослых пациентов, однако подобных исследований у детей с ЮФМ до настоящего времени не проводилось.

S. Nelson и соавт. в 2017 году обследовали 110 молодых взрослых (средний возраст

23,4 года), у 86 из которых в подростковом возрасте была диагностирована ЮФМ, и 24 здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу. Среди 86 пациентов с ЮФМ 32 (37%) сообщили о травмах в анамнезе. Распространенность посттравматического стрессового расстройства в течение жизни в данной выборке была выше, чем в общей популяции (17,2% по сравнению с 5%), равно как и число жертв сексуального насилия (14,7% по сравнению с 8%). При сравнении трех групп (пациентов с ЮФМ с травмой в анамнезе, пациентов с ЮФМ без травмы в анамнезе и здоровой контрольной группы) оказалось, что все молодые взрослые с ФМ, начавшейся в подростковом возрасте, значительно отличались от здоровых участников контрольной группы по всем психологическим показателям и показателям, связанным со здоровьем. Кроме того, хотя пациенты с ЮФМ с травмой в анамнезе и без нее существенно не отличались по болевым ощущениям и физическому функционированию, у пациентов с ЮФМ с травмой в анамнезе значительно чаще встречались депрессивные расстройства, биполярное расстройство, тревожные расстройства, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство. Существенных различий в отношении распространенности расстройств пищевого поведения, соматоформных расстройств, психотических расстройств или расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, между группами выявлено не было [71].

Ортопедическая патология и ее хирургическое лечение

T. Voepel-Lewis и соавт. в 2017 году обследовали 70 детей с идиопатическим сколиозом (возраст от 10 до 17 лет, средний возраст 13,96 года, 50 девочек и 20 мальчиков), до и после спондилодеза. У 22 пациентов (31,43%) перед операцией наблюдался высокий профиль симптомов с более выраженной болью, депрессией, усталостью и другими симптомами, соответствующими педиатрической версии диагностических критериев ФМ, а также более частой нейропатической болью и катастрофизацией. Девочки значимо чаще, чем мальчики, попадали в данную группу (средний возраст 13,5 года, 20 девочек и 2 мальчика). Оставшиеся 48 пациентов (средний возраст 14,13 года, 30 девочек и 18 мальчиков), напротив, имели небольшое количество симптомов и не соответствовали диагностическим критериям ФМ. С поправкой на пол,

возраст и общее потребление опиоидов в стационаре, принадлежность к группе пациентов с ЮФМ независимо ассоциировалась с более выраженной послеоперационной болью, о которой сами пациенты сообщали после выписки. Дети из группы с ЮФМ чаще сообщали о продолжающемся употреблении опиоидов через 2 недели после выписки по сравнению с группой без нее (87% против 50%). Небольшая подгруппа из 28 пациентов была дополнительно обследована через 6 месяцев. Дети с ЮФМ в предоперационном периоде сообщали о более высокой интенсивности боли, и все они продолжали прием анальгетиков, по сравнению только с 41% детей из подгруппы без исходной ЮФМ [72, 73].

Дефицит витамина D

S.N. Chokshi и соавт. в 2024 году обследовали 11 277 пациентов с болезнью Шейермана–Мау (возраст от 0 до 18 лет, средний возраст 15,7 года, 7217 девочек и 4060 мальчиков), у 4398 (39%) из которых одновременно был диагностирован сколиоз, а у 564 (5%) — ЮФМ, на предмет дефицита витамина D, который наблюдался у 1024 человек (9,08%). Пациенты с дефицитом витамина D чаще испытывали боль, депрессию, чаще пытались покончить жизнь самоубийством, чаще посещали приемные отделения больниц и госпитализировались, но вероятность хирургического вмешательства на позвоночнике или спинном мозге у пациентов с дефицитом витамина D, напротив, была ниже, чем без него. Среди пациентов с дефицитом витамина D ЮФМ была диагностирована в 8,9% случаев, тогда как среди пациентов без дефицита витамина D — только в 2,2% [74, 75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в статье было показано, что в развитии ЮФМ играют роль генетические и семейные факторы, гипермобильность суставов, структурные и функциональные изменения головного мозга, нейропатия малых волокон, хроническая усталость, когнитивные нарушения, нарушения сна, снижение болевого порога, центральная сенситизация, психологические и психосоциальные факторы, состояние питания, вакцинация, физическая травма, ортопедическая патология и ее хирургическое лечение, а также дефицит витамина D. Эпидемиология ЮФМ изучена недостаточно и требует дальнейшего исследования, а ее диагностические критерии нуждаются в пересмотре.

В следующей части обзора мы подробнее остановимся на описании клинической картины ЮФМ, ее дифференциальной диагностике и вопросах коморбидности ЮФМ с другими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. DOI: 10.1002/art.1780280205.
2. Сантимов А.В. Структура установленных диагнозов и назначенной терапии у пациентов различных возрастных групп на амбулаторных приемах врача-ревматолога в течение двух лет. *Университетский терапевтический вестник.* 2024;6(1):126–138. DOI: 10.56871/UTJ.2024.69.36.012.
3. Сантимов А.В., Тамм О.А. Вопросы оказания амбулаторной ревматологической помощи детям в Санкт-Петербурге (на примере Детской городской больницы № 2 Святой Марии Магдалины). 2024;12(3):121–129. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.77.77.014.
4. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Вторичная фибромиалгия у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология.* 2024;18(3):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-99-106.
5. 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. DOI: 10.47360/1995-4484-2024-109-117.
6. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72. DOI: 10.1002/art.1780330203.
7. Buskila D., Press J., Gedalia A. et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol.* 1993;20(2):368–70.
8. Swain N.F., Kashikar-Zuck S., Graham T.B., Prahalad S. Tender point assessment in juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):785–7. DOI: 10.1002/art.21442.
9. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600–10. DOI: 10.1002/acr.20140.
10. Ting T.V., Barnett K., Lynch-Jordan A. et al. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr.* 2016;169:181–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
11. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319–329. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
12. Peterson E.E., Yao C., Sule S.D., Finkel J.C. The Challenges of Identifying Fibromyalgia in Adolescents. *Case Rep Pediatr.* 2022;2022:8717818. DOI: 10.1155/2022/8717818.
13. Sardini S., Ghirardini M., Betelemme L. et al. Studio epidemiologico sulla fibromialgia primaria in età pediatrica [Epidemiological study of a primary fibromyalgia in pediatric age]. *Minerva Pediatr.* 1996;48(12):543–550. (In Italian).
14. Mikkelsen M., Sourander A., Piha J., Salminen J.J. Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pediatrics.* 1997;100(2 Pt 1):220–7. DOI: 10.1542/peds.100.2.220.
15. Clark P., Burgos-Vargas R., Medina-Palma C. et al. Prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol.* 1998;25(10):2009–2014.
16. Durmaz Y., Alayli G., Canbaz S. et al. Prevalence of juvenile fibromyalgia syndrome in an urban population of Turkish adolescents: impact on depressive symptoms, quality of life and school performance. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(19):3705–3711.
17. Çağlayan T.Ü. A., Şahin F. Prevalence of Juvenile Fibromyalgia Syndrome Among Children and Adoles-

- cents and its Relationship With Academic Success, Depression and Quality of Life, Çorum Province, Turkey. *Arch Rheumatol.* 2019;35(1):68–77. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2020.7458.
18. Maddali Bongi S., Vitali Rosati G., Bonaccorsi G., Lorini C. Prevalence and Contextual Factors of Juvenile Fibromyalgia in a Population-Based Italian Sample of Children and Adolescents. *Biomedicines.* 2023;11(6):1583. DOI: 10.3390/biomedicines11061583.
19. Buskila D., Neumann L., Hazanov I., Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):605–11. DOI: 10.1016/s0049-0172(96)80011-4.
20. Roizenblatt S., Tufik S., Goldenberg J. et al. Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol.* 1997;24(3):579–85.
21. Gedalia A., Press J., Klein M., Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(7):494–6. DOI: 10.1136/ard.52.7.494.
22. Gedalia A., García C.O., Molina J.F. et al. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(3):415–419.
23. 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. DOI: 10.1542/peds.101.3.377.
24. Ting T.V., Hashkes P.J., Schikler K. et al. The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):16. DOI: 10.1186/1546-0096-10-16.
25. Şahin N.Ü., Şahin N., Kılıç M. Effect of comorbid benign joint hypermobility and juvenile fibromyalgia syndromes on pediatric functional gastrointestinal disorders. *Postgrad Med.* 2023;135(4):386–393. DOI: 10.1080/00325481.2023.2176637.
26. Black W.R., DiCesare C.A., Wright L.A. et al. The effects of joint hypermobility on pain and functional biomechanics in adolescents with juvenile fibromyalgia: secondary baseline analysis from a pilot randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):557. DOI: 10.1186/s12887-023-04353-y.
27. Suñol M., Payne M.F., Tong H. et al. Brain Structural Changes During Juvenile Fibromyalgia: Relationships With Pain, Fatigue, and Functional Disability. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1284–1294. DOI: 10.1002/art.42073.
28. Tong H., Maloney T.C., Payne M.F. et al. Augmented pain-evoked primary sensorimotor cortex activation in adolescent girls with juvenile fibromyalgia. *Pain.* 2023;164(10):2316–2326. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002933.
29. Suñol M., Dudley J., Payne M.F., Tong et al. Reduced Cortico-Cortical Resting-State Connectivity in Sensory Systems Related to Bodily Pain in Juvenile Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):293–303. DOI: 10.1002/art.42691.
30. Suñol M., Pascual-Diaz S., Dudley J. et al. Neurophysiology of Resilience in Juvenile Fibromyalgia. *medRxiv [Preprint].* 2024:2024.06.05.24308376. DOI: 10.1101/2024.06.05.24308376.
31. Boneparth A., Chen S., Horton D.B. et al. Epidermal Neurite Density in Skin Biopsies From Patients With Juvenile Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2021;48(4):575–578. DOI: 10.3899/jrheum.200378.
32. Bell D.S., Bell K.M., Cheney P.R. Primary juvenile fibromyalgia syndrome and chronic fatigue syndrome in adolescents. *Clin Infect Dis.* 1994;18(Suppl 1):S21–3. DOI: 10.1093/clinids/18.supplement_1.s21.
33. Varni J.W., Burwinkle T.M., Szer I.S. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2494–500.
34. Varni J.W., Burwinkle T.M., Limbers C.A., Szer I.S. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with fibromyalgia: an analysis of OMERACT domains. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:9. DOI: 10.1186/1477-7525-5-9.
35. Gmuca S., Sonagra M., Xiao R. et al. Characterizing Neurocognitive Impairment in Juvenile Fibromyalgia Syndrome: Subjective and Objective Measures of Dyscognition. *Front Pediatr.* 2022;10:848009. DOI: 10.3389/fped.2022.848009.
36. Tayag-Kier C.E., Keenan G.F., Scalzi L.V. et al. Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics.* 2000;106(5):E70. DOI: 10.1542/peds.106.5.e70.
37. 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. DOI: 10.5665/sleep.2534.
38. Malattia C., Chiarella L., Sansone M. et al. Sleep and Sleep Complaints in Juvenile Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol.* 2023;50(6):827–834. DOI: 10.3899/jrheum.220720.
39. King C.D., Jastrowski Mano K.E., Barnett K.A. et al. Pressure Pain Threshold and Anxiety in Adolescent Females With and Without Juvenile Fibromyalgia: A Pilot Study. *Clin J Pain.* 2017;33(7):620–626. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000444.
40. de Tommaso Tommaso M., Sciricchio V., Delussi M. et al. Symptoms of central sensitization and comorbidity for juvenile fibromyalgia in childhood migraine: an observational study in a tertiary headache center. *J Headache Pain.* 2017;18(1):59. DOI: 10.1186/s10194-017-0764-8.
41. Mansiz-Kaplan B., Ayhan F.F., Cagli M. et al. A preliminary study of the child abuse and central sensitization in adolescent patients with chronic non-organic chest pain and an overlooked condition: juvenile

- fibromyalgia syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):28. DOI: 10.1186/s12969-020-00421-0.
42. Vandvik I.H., Forseth K.O. A bio-psychosocial evaluation of ten adolescents with fibromyalgia. *Acta Paediatr*. 1994;83(7):766–71. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13135.x.
 43. Schanberg L.E., Keefe F.J., Lefebvre J.C. et al. Pain coping strategies in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: correlation with pain, physical function, and psychological distress. *Arthritis Care Res*. 1996;9(2):89–96. DOI: 10.1002/1529-0131(199604)9:2<89::aid-anr1790090204>3.0.co;2-j.
 44. Reid G.J., Lang B.A., McGrath P.J. Primary juvenile fibromyalgia: psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):752–60. DOI: 10.1002/art.1780400423.
 45. Schanberg L.E., Keefe F.J., Lefebvre J.C. et al. Social context of pain in children with Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome: parental pain history and family environment. *Clin J Pain*. 1998;14(2):107–15. DOI: 10.1097/00002508-199806000-00004.
 46. Kashikar-Zuck S., Vaught M.H., Goldschneider K.R. et al. Depression, coping, and functional disability in juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2002;3(5):412–9. DOI: 10.1054/jpai.2002.126786.
 47. Conte P.M., Walco G.A., Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2923–30. DOI: 10.1002/art.11244.
 48. Seng J.S., Graham-Bermann S.A., Clark M.K., McCarthy A.M., Ronis D.L. Posttraumatic stress disorder and physical comorbidity among female children and adolescents: results from service-use data. *Pediatrics*. 2005;116(6):e767–76. DOI: 10.1542/peds.2005-0608.
 49. Reid G.J., McGrath P.J., Lang B.A. Parent-child interactions among children with juvenile fibromyalgia, arthritis, and healthy controls. *Pain*. 2005;113(1-2):201–10. DOI: 10.1016/j.pain.2004.10.018.
 50. Kashikar-Zuck S., Lynch A.M., Graham T.B. et al. Social functioning and peer relationships of adolescents with juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):474–80. DOI: 10.1002/art.22615.
 51. Kashikar-Zuck S., Lynch A.M., Slater S. et al. Family factors, emotional functioning, and functional impairment in juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1392–8. DOI: 10.1002/art.24099.
 52. 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. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31816d7d23.
 53. Lommel K., Kapoor S., Bamford J. et al. Juvenile primary fibromyalgia syndrome in an inpatient adolescent psychiatric population. *Int J Adolesc Med Health*. 2009;21(4):571–9. DOI: 10.1515/ijamh.2009.21.4.571.
 54. Libby C.J., Glenwick D.S. Protective and exacerbating factors in children and adolescents with fibromyalgia. *Rehabil Psychol*. 2010;55(2):151–158. DOI: 10.1037/a0019518.
 55. Kashikar-Zuck S., Johnston M., Ting T.V. et al. Relationship between school absenteeism and depressive symptoms among adolescents with juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(9):996–1004. DOI: 10.1093/jpepsy/jsq020.
 56. Lommel K., Bamford J., Jhavari M. et al. A pilot study: pain, fatigue and stress in maternal relatives of adolescent female psychiatric inpatients assessed for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Int J Adolesc Med Health*. 2011;23(1):59–63. DOI: 10.1515/ijamh.2011.010.
 57. Sil S., Lynch-Jordan A., Ting T.V. et al. Influence of family environment on long-term psychosocial functioning of adolescents with juvenile fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6):903–9. DOI: 10.1002/acr.21921.
 58. Kashikar-Zuck S., Zafar M., Barnett K.A. et al. Quality of life and emotional functioning in youth with chronic migraine and juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2013;29(12):1066–72. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182850544.
 59. Offenbächer M., Kohls N., Walker L. et al. Functional limitations in children and adolescents suffering from chronic pain: validation and psychometric properties of the German Functional Disability Inventory (FDI-G). *Rheumatol Int*. 2016;36(10):1439–48. DOI: 10.1007/s00296-016-3504-5.
 60. Miyamae T., Chiba Y., Kato I. et al. Neurodevelopmental disorders associated with juvenile fibromyalgia. *Pediatr Int*. 2018;60(11):1034–1035. DOI: 10.1111/ped.13696.
 61. Fraga M.M., Terreri M.T., Azevedo R.T. et al. Pain perception and pain coping mechanisms in children and adolescents with juvenile fibromyalgia and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(1):11–19. DOI: 10.1590/1984-0462/2019;37;1;00006.
 62. Gmuca S., Xiao R., Sherry D.D. Patient-proxy agreement on health-related quality of life in juvenile fibromyalgia syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):21. DOI: 10.1186/s12969-019-0320-y.
 63. Gmuca S., Sonagra M., Xiao R. et al. Suicidal risk and resilience in juvenile fibromyalgia syndrome: a cross-sectional cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):3. DOI: 10.1186/s12969-020-00487-w.
 64. Boileau N.R., Thompson-Phillips K.A., Goodin B.R. et al. Pain-Related Stigma and Its Associations With Clinical and Experimental Pain Severity in Youth With Chronic Musculoskeletal Pain Conditions. *J Pediatr*

- Psychol. 2023;48(10):842–851. DOI: 10.1093/jpepsy/jsad048.
65. Deere K.C., Clinch J., Holliday K. et al. Obesity is a risk factor for musculoskeletal pain in adolescents: findings from a population-based cohort. *Pain*. 2012;153(9):1932–1938. DOI: 10.1016/j.pain.2012.06.006.
 66. da Silva S.G., Sarni R.O., de Souza F.I. et al. Assessment of nutritional status and eating disorders in female adolescents with fibromyalgia. *J Adolesc Health*. 2012;51(5):524–7. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2012.02.018.
 67. 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. DOI: 10.1179/1351000212Y.0000000036.
 68. Miyamae T., Isozaki J., Kikuchi M., Yokota S. Eating Disorder in Juvenile Fibromyalgia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(7):653–5. DOI: 10.1089/cap.2014.0136.
 69. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(7):392–3. DOI: 10.1097/RHU.000000000000165.
 70. Agmon-Levin N., Zafirir Y., Kivity S. et al. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunol Res*. 2014;60(2-3):376–83. DOI: 10.1007/s12026-014-8604-2.
 71. Nelson S., Cunningham N., Peugh J. et al. Clinical Profiles of Young Adults With Juvenile-Onset Fibromyalgia With and Without a History of Trauma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1636–1643. DOI: 10.1002/acr.23192.
 72. Voepel-Lewis T., Caird M.S., Tait A.R. et al. A High Preoperative Pain and Symptom Profile Predicts Worse Pain Outcomes for Children After Spine Fusion Surgery. *Anesth Analg*. 2017;124(5):1594–1602. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001963.
 73. Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Особенности диагностики нейропатий малых волокон при различных заболеваниях (обзор литературы). *Педиатр*. 2018;9(6):101–110. DOI: 10.17816/PED96101-110.
 74. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Цыбульский Э.К. и др. Неонатология. Том 2. М.: МЕДпресс-информ; 2004. EDN: QLGBMN.
 75. Chokshi S.N., Mudiganty S., Clement R.C. 3rd, Acousti W. Vitamin D deficiency in Scheuermann's disease is associated with increased adverse outcomes. *SICOT J*. 2024;10:13. DOI: 10.1051/sicotj/2024010.
 1. 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. DOI: 10.1002/art.1780280205.
 2. Santimov A.V. The structure of established diagnoses and prescribed therapy by a rheumatologist in various age groups of outpatient patients for two years. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(1):126–138. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2024.69.36.012.
 3. Santimov A.V., Tamm O.A. Issues of outpatient rheumatology care for children in Saint Petersburg (using the example of St. Mary Magdalene Children's City Hospital № 2). *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(3):121–129. (In Russian). DOI: 10.56871/CmN-W.2024.77.77.014.
 4. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. Secondary fibromyalgia in children with immune-inflammatory rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):99–106. (In Russian). DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-99-106.
 5. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109–117. (In Russian). DOI: 10.47360/1995-4484-2024-109-117.
 6. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–72. DOI: 10.1002/art.1780330203.
 7. Buskila D., Press J., Gedalia A. et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol*. 1993;20(2):368–70.
 8. Swain N.F., Kashikar-Zuck S., Graham T.B., Prahla S. Tender point assessment in juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;53(5):785–7. DOI: 10.1002/art.21442.
 9. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600–10. DOI: 10.1002/acr.20140.
 10. Ting T.V., Barnett K., Lynch-Jordan A. et al. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr*. 2016;169:181–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
 11. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319–329. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
 12. Peterson E.E., Yao C., Sule S.D., Finkel J.C. The Challenges of Identifying Fibromyalgia in Adolescents. *Case Rep Pediatr*. 2022;2022:8717818. DOI: 10.1155/2022/8717818.
 13. Sardini S., Ghirardini M., Betelemme L. et al. Studio epidemiologico sulla fibromialgia primaria in età pediatrica [Epidemiological study of a prima-

REFERENCES

- ry fibromyalgia in pediatric age]. *Minerva Pediatr.* 1996;48(12):543–50. (In Italian).
14. Mikkelsen M., Sourander A., Piha J., Salminen J.J. Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pediatrics.* 1997;100(2 Pt 1):220–7. DOI: 10.1542/peds.100.2.220.
 15. Clark P., Burgos-Vargas R., Medina-Palma C., et al. Prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol.* 1998;25(10):2009–14.
 16. Durmaz Y., Alayli G., Canbaz S. et al. Prevalence of juvenile fibromyalgia syndrome in an urban population of Turkish adolescents: impact on depressive symptoms, quality of life and school performance. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(19):3705–11.
 17. Çağliyan T.Ürk A., Şahin F. Prevalence of Juvenile Fibromyalgia Syndrome Among Children and Adolescents and its Relationship With Academic Success, Depression and Quality of Life, Çorum Province, Turkey. *Arch Rheumatol.* 2019;35(1):68–77. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2020.7458.
 18. Maddali Bongi S., Vitali Rosati G., Bonaccorsi G., Lorini C. Prevalence and Contextual Factors of Juvenile Fibromyalgia in a Population-Based Italian Sample of Children and Adolescents. *Biomedicines.* 2023;11(6):1583. DOI: 10.3390/biomedicines11061583.
 19. Buskila D., Neumann L., Hazanov I., Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):605–11. DOI: 10.1016/s0049-0172(96)80011-4.
 20. Roizenblatt S., Tufik S., Goldenberg J. et al. Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol.* 1997;24(3):579–85.
 21. Gedalia A., Press J., Klein M., Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(7):494–6. DOI: 10.1136/ard.52.7.494.
 22. Gedalia A., Garcia C.O., Molina J.F. et al. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(3):415–9.
 23. 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. DOI: 10.1542/peds.101.3.377.
 24. Ting T.V., Hashkes P.J., Schikler K. et al. The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):16. DOI: 10.1186/1546-0096-10-16.
 25. Şahin N.Ü., Şahin N., Kılıç M. Effect of comorbid benign joint hypermobility and juvenile fibromyalgia syndromes on pediatric functional gastrointestinal disorders. *Postgrad Med.* 2023;135(4):386–393. DOI: 10.1080/00325481.2023.2176637.
 26. Black W.R., DiCesare C.A., Wright L.A. et al. The effects of joint hypermobility on pain and functional biomechanics in adolescents with juvenile fibromyalgia: secondary baseline analysis from a pilot randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):557. DOI: 10.1186/s12887-023-04353-y.
 27. Suñol M., Payne M.F., Tong H. et al. Brain Structural Changes During Juvenile Fibromyalgia: Relationships With Pain, Fatigue, and Functional Disability. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1284–1294. DOI: 10.1002/art.42073.
 28. Tong H., Maloney T.C., Payne M.F. et al. Augmented pain-evoked primary sensorimotor cortex activation in adolescent girls with juvenile fibromyalgia. *Pain.* 2023;164(10):2316–2326. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002933.
 29. Suñol M., Dudley J., Payne M.F., Tong et al. Reduced Cortico-Cortical Resting-State Connectivity in Sensory Systems Related to Bodily Pain in Juvenile Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):293–303. DOI: 10.1002/art.42691.
 30. Suñol M., Pascual-Diaz S., Dudley J. et al. Neurophysiology of Resilience in Juvenile Fibromyalgia. *medRxiv [Preprint].* 2024:2024.06.05.24308376. DOI: 10.1101/2024.06.05.24308376.
 31. Boneparth A., Chen S., Horton D.B. et al. Epidermal Neurite Density in Skin Biopsies From Patients With Juvenile Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2021;48(4):575–578. DOI: 10.3899/jrheum.200378.
 32. Bell D.S., Bell K.M., Cheney P.R. Primary juvenile fibromyalgia syndrome and chronic fatigue syndrome in adolescents. *Clin Infect Dis.* 1994;18(Suppl 1):S21–3. DOI: 10.1093/clinids/18.supplement_1.s21.
 33. Varni J.W., Burwinkle T.M., Szer I.S. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2494–500.
 34. Varni J.W., Burwinkle T.M., Limbers C.A., Szer I.S. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with fibromyalgia: an analysis of OMERACT domains. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:9. DOI: 10.1186/1477-7525-5-9.
 35. Gmuca S., Sonagra M., Xiao R. et al. Characterizing Neurocognitive Impairment in Juvenile Fibromyalgia Syndrome: Subjective and Objective Measures of Dyscognition. *Front Pediatr.* 2022;10:848009. DOI: 10.3389/fped.2022.848009.
 36. Tayag-Kier C.E., Keenan G.F., Scalzi L.V. et al. Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics.* 2000;106(5):E70. DOI: 10.1542/peds.106.5.e70.
 37. 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. DOI: 10.5665/sleep.2534.
 38. Malattia C., Chiarella L., Sansone M. et al. Sleep and Sleep Complaints in Juvenile Fibromyalgia Syndrome.

- J Rheumatol. 2023;50(6):827–834. DOI: 10.3899/jrheum.220720.
39. King C.D., Jastrowski Mano K.E., Barnett K.A. et al. Pressure Pain Threshold and Anxiety in Adolescent Females With and Without Juvenile Fibromyalgia: A Pilot Study. *Clin J Pain*. 2017;33(7):620–626. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000444.
 40. de Tommaso Tommaso M., Scirucchio V., Delussi M. et al. Symptoms of central sensitization and comorbidity for juvenile fibromyalgia in childhood migraine: an observational study in a tertiary headache center. *J Headache Pain*. 2017;18(1):59. DOI: 10.1186/s10194-017-0764-8.
 41. Mansiz-Kaplan B., Ayhan F.F., Cagli M. et al. A preliminary study of the child abuse and central sensitization in adolescent patients with chronic non-organic chest pain and an overlooked condition: juvenile fibromyalgia syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):28. DOI: 10.1186/s12969-020-00421-0.
 42. Vandvik I.H., Forseth K.O. A bio-psychosocial evaluation of ten adolescents with fibromyalgia. *Acta Paediatr*. 1994;83(7):766–71. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13135.x.
 43. Schanberg L.E., Keefe F.J., Lefebvre J.C. et al. Pain coping strategies in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: correlation with pain, physical function, and psychological distress. *Arthritis Care Res*. 1996;9(2):89–96. DOI: 10.1002/1529-0131(199604)9:2<89::aid-anr1790090204>3.0.co;2-j.
 44. Reid G.J., Lang B.A., McGrath P.J. Primary juvenile fibromyalgia: psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):752–60. DOI: 10.1002/art.1780400423.
 45. Schanberg L.E., Keefe F.J., Lefebvre J.C. et al. Social context of pain in children with Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome: parental pain history and family environment. *Clin J Pain*. 1998;14(2):107–15. DOI: 10.1097/00002508-199806000-00004.
 46. Kashikar-Zuck S., Vaught M.H., Goldschneider K.R. et al. Depression, coping, and functional disability in juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2002;3(5):412–9. DOI: 10.1054/jpai.2002.126786.
 47. Conte P.M., Walco G.A., Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2923–30. DOI: 10.1002/art.11244.
 48. Seng J.S., Graham-Bermann S.A., Clark M.K., McCarthy A.M., Ronis D.L. Posttraumatic stress disorder and physical comorbidity among female children and adolescents: results from service-use data. *Pediatrics*. 2005;116(6):e767–76. DOI: 10.1542/peds.2005-0608.
 49. Reid G.J., McGrath P.J., Lang B.A. Parent-child interactions among children with juvenile fibromyalgia, arthritis, and healthy controls. *Pain*. 2005;113(1-2):201–10. DOI: 10.1016/j.pain.2004.10.018.
 50. Kashikar-Zuck S., Lynch A.M., Graham T.B. et al. Social functioning and peer relationships of adolescents with juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):474–80. DOI: 10.1002/art.22615.
 51. Kashikar-Zuck S., Lynch A.M., Slater S. et al. Family factors, emotional functioning, and functional impairment in juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1392–8. DOI: 10.1002/art.24099.
 52. 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. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31816d7d23.
 53. Lommel K., Kapoor S., Bamford J. et al. Juvenile primary fibromyalgia syndrome in an inpatient adolescent psychiatric population. *Int J Adolesc Med Health*. 2009;21(4):571–9. DOI: 10.1515/ijamh.2009.21.4.571.
 54. Libby C.J., Glenwick D.S. Protective and exacerbating factors in children and adolescents with fibromyalgia. *Rehabil Psychol*. 2010;55(2):151–158. DOI: 10.1037/a0019518.
 55. Kashikar-Zuck S., Johnston M., Ting T.V. et al. Relationship between school absenteeism and depressive symptoms among adolescents with juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(9):996–1004. DOI: 10.1093/jpepsy/jsq020.
 56. Lommel K., Bamford J., Jhavari M. et al. A pilot study: pain, fatigue and stress in maternal relatives of adolescent female psychiatric inpatients assessed for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Int J Adolesc Med Health*. 2011;23(1):59–63. DOI: 10.1515/ijamh.2011.010.
 57. Sil S., Lynch-Jordan A., Ting T.V. et al. Influence of family environment on long-term psychosocial functioning of adolescents with juvenile fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6):903–9. DOI: 10.1002/acr.21921.
 58. Kashikar-Zuck S., Zafar M., Barnett K.A. et al. Quality of life and emotional functioning in youth with chronic migraine and juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2013;29(12):1066–72. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182850544.
 59. Offenbächer M., Kohls N., Walker L. et al. Functional limitations in children and adolescents suffering from chronic pain: validation and psychometric properties of the German Functional Disability Inventory (FDI-G). *Rheumatol Int*. 2016;36(10):1439–48. DOI: 10.1007/s00296-016-3504-5.
 60. Miyamae T., Chiba Y., Kato I. et al. Neurodevelopmental disorders associated with juvenile fibromyalgia. *Pediatr Int*. 2018;60(11):1034–1035. DOI: 10.1111/ped.13696.
 61. Fraga M.M., Terreri M.T., Azevedo R.T. et al. Pain perception and pain coping mechanisms in children and adolescents with juvenile fibromyalgia and

- polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(1):11–19. DOI: 10.1590/1984-0462/2019;37;1;00006.
62. Gmuca S., Xiao R., Sherry D.D. Patient-proxy agreement on health-related quality of life in juvenile fibromyalgia syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):21. DOI: 10.1186/s12969-019-0320-y.
 63. Gmuca S., Sonagra M., Xiao R. et al. Suicidal risk and resilience in juvenile fibromyalgia syndrome: a cross-sectional cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):3. DOI: 10.1186/s12969-020-00487-w.
 64. Boileau N.R., Thompson-Phillips K.A., Goodin B.R. et al. Pain-Related Stigma and Its Associations With Clinical and Experimental Pain Severity in Youth With Chronic Musculoskeletal Pain Conditions. *J Pediatr Psychol.* 2023;48(10):842–851. DOI: 10.1093/jpepsy/jsad048.
 65. Deere K.C., Clinch J., Holliday K. et al. Obesity is a risk factor for musculoskeletal pain in adolescents: findings from a population-based cohort. *Pain.* 2012;153(9):1932–1938. DOI: 10.1016/j.pain.2012.06.006.
 66. da Silva S.G., Sarni R.O., de Souza F.I. et al. Assessment of nutritional status and eating disorders in female adolescents with fibromyalgia. *J Adolesc Health.* 2012;51(5):524–7. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2012.02.018.
 67. 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. DOI: 10.1179/1351000212Y.0000000036.
 68. Miyamae T., Isozaki J., Kikuchi M., Yokota S. Eating Disorder in Juvenile Fibromyalgia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(7):653–5. DOI: 10.1089/cap.2014.0136.
 69. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(7):392–3. DOI: 10.1097/RHU.000000000000165.
 70. Agmon-Levin N., Zafir Y., Kivity S. et al. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunol Res.* 2014;60(2-3):376–83. DOI: 10.1007/s12026-014-8604-2.
 71. Nelson S., Cunningham N., Peugh J. et al. Clinical Profiles of Young Adults With Juvenile-Onset Fibromyalgia With and Without a History of Trauma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1636–1643. DOI: 10.1002/acr.23192.
 72. Voepel-Lewis T., Caird M.S., Tait A.R. et al. A High Preoperative Pain and Symptom Profile Predicts Worse Pain Outcomes for Children After Spine Fusion Surgery. *Anesth Analg.* 2017;124(5):1594–1602. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001963.
 73. Basanova N.Yu., Zinchenko Y.S., Starshinova A.A., Yablonsky P.K. Diagnostic features of small fiber neuropathies in various diseases (literature review). *Pediatrician.* 2018;9(6):101–110. (In Russian). DOI: 10.17816/PED96101-110.
 74. Shabalov N.P., Ivanov D.O., Tsybulkin E.K. and others. *Neonatology. Volume 2.* Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russian). EDN: QLGBMN.
 75. Chokshi S.N., Mudiganty S., Clement R.C. 3rd, Accousti W. Vitamin D deficiency in Scheuermann's disease is associated with increased adverse outcomes. *SICOT J.* 2024;10:13. DOI: 10.1051/sicotj/2024010.

УДК 616.3
DOI: 10.56871/UTJ.2025.84.73.006

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КОМБАТАНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© Михаил Викторович Соловьев, Вероника Евгеньевна Агеева,
Анна Сергеевна Залевская

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

Контактная информация: Михаил Викторович Соловьев — к.м.н., старший преподаватель кафедры
госпитальной терапии. E-mail: ageeva.veronika2001@mail.ru SPIN: 1774-3521

Для цитирования: Соловьев М.В., Агеева В.Е., Залевская А.С. Качество жизни комбатантов с сопутствующей
гастроэнтерологической патологией. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):73–83.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.84.73.006>

Поступила: 22.02.2025

Одобрена: 28.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. В условиях современного вооруженного конфликта основное внимание врачей сконцентрировано на диагностике и лечении хирургической патологии, при этом терапевтические проблемы, в том числе гастроэнтерологические, незаслуженно относят к второстепенным. Посттравматический стрессовый синдром развивается у большинства (до 90%) участников военных конфликтов, создавая условия для развития психических расстройств. У значительной части данные расстройства хронизируются и соматизируются, в том числе по профилю желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). **Цель исследования** — комплексно охарактеризовать качество жизни легкораненых комбатантов, имеющих признаки гастроэнтерологической патологии. **Материалы и методы.** Обследовано 40 пациентов: 20 комбатантов и 20 некомбатантов. Медиана возраста составила 34 [28; 40] года и 26 [24; 45] лет соответственно. Испытуемые сопоставимы по соматическому статусу и нозологическим характеристикам. Диагноз верифицирован посредством комплексного обследования с использованием рутинных лабораторно-инструментальных методов. В качестве инструмента оценки качества жизни использованы три опросника: SF-36, GSRS, HADS. Результаты систематизированы с использованием описательной непараметрической статистики с последующей интерпретацией. Средние значения показателей и их дисперсии представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля. Сравнение относительных величин частоты событий в двух независимых выборках проведено с помощью статистического критерия Манна–Уитни. Взаимосвязь между показателями рассчитана с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде таблиц и диаграмм размаха, отображающих одномерное распределение вероятностей. **Результаты.** Выявлено, что участники контрольной группы обладали лучшим физическим состоянием, психоэмоциональным благополучием и качеством жизни, связанным со здоровьем, по сравнению с группой исследования, вследствие приобретенной комбатантами соматизированной депрессии. **Выводы.** Пациенты — участники вооруженного конфликта характеризуются более низким качеством жизни за счет гастроэнтерологической соматизации депрессивного состояния. Важной составляющей снижения качества жизни является недостаточный терапевтический учет соматического и психоэмоционального состояния комбатантов с функциональной и органической патологией желудочно-кишечного тракта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: качество жизни, гастроэнтерологическая патология, функциональная патология желудочно-кишечного тракта, опросники качества жизни, SF-36, GSRS, HADS, боевой стресс

QUALITY OF LIFE OF COMBATANTS WITH CONCOMITANT GASTROENTEROLOGICAL PATHOLOGY

© *Mikhail V. Soloviev, Veronika Ye. Ageeva, Anna S. Zalevskaya*

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

Contact information: Mikhail V. Soloviev — Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Hospital Therapy. E-mail: ageeva.veronika2001@mail.ru SPIN: 1774-3521

For citation: Soloviev MV, Ageeva VYe, Zalevskaya AS. Quality of life of combatants with concomitant gastroenterological pathology. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):73–83.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.84.73.006>

Received: 22.02.2024

Revised: 28.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. In the context of a modern military conflict, the main attention of doctors is focused on the diagnosis and treatment of surgical pathology, while therapeutic problems, including gastroenterological ones, are undeservedly considered secondary. Post-traumatic stress syndrome develops in the majority (up to 90%) of participants in military conflicts, creating conditions for the development of mental disorders. In a significant number of them, these disorders become chronic and somatized, including in the gastrointestinal tract. **The aim** — to comprehensively characterize the quality of life of lightly wounded combatants with signs of gastrointestinal pathology. **Materials and methods.** 40 patients were examined: 20 combatants and 20 non-combatants. The median age was 34 [28; 40] years and 26 [24; 45] years, respectively. The subjects were comparable in somatic status and nosological characteristics. The diagnosis was verified by a comprehensive examination using routine laboratory and instrumental methods. Three questionnaires were used as a tool for assessing the quality of life: SF-36, GSRS, HADS. The results are systematized using descriptive nonparametric statistics with subsequent interpretation. The average values of the indicators and their variances are presented as a median, upper and lower quartile. Comparison of two independent samples was carried out using the Mann-Whitney statistical criterion. The relationship between the indicators was calculated using the Spearman rank correlation coefficient. The results are presented in the form of tables and boxplots, displaying the one-dimensional probability distribution. **Results.** It was revealed that the participants of the control group had a better physical condition, psychoemotional well-being and health-related quality of life, compared with the study group, due to acquired subclinical somatized depression. **Conclusions.** Patients — combatants are characterized by a lower quality of life, due to the somatization of gastroenterological pathology against the background of depression. An important component of the decrease in quality of life is insufficient therapeutic consideration of the somatic and psycho-emotional state of combatants with functional and organic pathology of the gastrointestinal tract.

KEYWORDS: quality of life, gastroenterological pathology, functional gastrointestinal pathology, quality of life questionnaires, SF-36, GSRS, HADS, combat stress

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии и способно-

сти адаптироваться к проявлениям болезней [1]. В последние десятилетия в медицинской практике широко используется оценка качества жизни. История исследований КЖ в медицине начинается с 1949 г. в США на примере онкологических больных. В отечественной гастроэнтерологической практике

определение качества жизни используется с 90-х годов прошлого века [1]. В современной медицинской практике получил широкое распространение термин «качество жизни, связанное со здоровьем» (Health-Related Quality of Life), который отображает параметры, связанные и не связанные с заболеванием, а также позволяет определить влияние болезни на психологическое, эмоциональное, социальное и физическое состояние больного [1]. Стандартизированные опросники, составленные при помощи психометрических методов, являются основным инструментом для оценки качества жизни. Существуют общие опросники для определения КЖ, такие как SF-36 (The Short Form Health Survey), World Health Organization's Quality of Life (WHOQoL 100), Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile, European Quality of Life Questionnaire (EuroQoL-5D) и специальные опросники, предназначенные для группы пациентов с определенной нозологической патологией: Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), Arthritis Impact Measurement Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Общие опросники позволяют оценить КЖ как у здоровых, так и у пациентов с нозологически различающейся патологией. Более таксономически чувствительными являются специальные опросники КЖ для конкретных нозологических форм, но они не всегда позволяют сравнить результаты групп пациентов с различными заболеваниями. Патология желудочно-кишечного тракта, раневая болезнь и посттравматическое стрессовое расстройство состоят в сложных отношениях взаимовлияния и взаимообусловленности. Абдоминальные боли, диспепсическая симптоматика существенно ограничивают повседневную деятельность, в том числе социальную и трудовую [2, 3]. Негативная сенсорная афферентация вкупе с фрустрацией потребностей таких пациентов приводит к развитию нарушений эмоционального статуса и снижению ресурсобеспечения деятельности таких больных. Однако чаще наблюдается обратное: негативное влияние психоэмоционального состояния и острого либо хронического стресса на структуру и функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4], приводящее к хронизации и соматизации заболеваний [5]. При этом у части больных развиваются функциональные нарушения, у других проявляется новая либо утяжеляется течение уже имеющейся органической патологии ЖКТ [6]. Ярким примером

подобной ситуации является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) у участников специальной военной операции, встречающееся в 90% случаев [7]. У значительного числа лиц с ПТСР по прошествии витальной опасности параметры функционирования компенсаторных механизмов организма не возвращаются к исходному уровню. В трудах профессоров А.А. Новицкого [8], С.Н. Шулемина [9] изложена концепция синдрома хронического эколого-профессионального перенапряжения (ХЭПП), включающая в себя полиморбидность проявлений: физическое и нервное истощение, диспептические проявления, депрессию, подавление иммунной системы и отрицательное влияние на наследственность. В условиях хронического боевого стресса происходит активация свободно-радикального окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты организма [9], гиперкатехоламинемии, повышение синтеза эндогенного кортизола, уменьшение синтеза и тканевых эффектов инсулина, что зачастую приводит в последующем к существенной напряженности адаптивных реакций организма [8], а в ряде случаев и декомпенсации нарушений. Все вышеперечисленные факторы способствуют развитию иммунодефицита и являются основой для хронического поражения слизистой, мышечной оболочек и автономных нервных структур ЖКТ. Основными клинико-психологическими особенностями травм у участников боевых действий являются расстройства адаптации (F43) [10], тревожные и депрессивные проявления различной выраженности и стойкости, когнитивные нарушения [11, 12], что существенно снижает качество жизни таких пациентов [13].

ЦЕЛЬ

Изучение и сравнение параметров качества жизни лиц — участников локального военного конфликта, предъявляющих жалобы гастроэнтерологического профиля, и пациентов с наличием гастроэнтерологических жалоб без опыта участия в боевых действиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 пациентов мужского пола в возрасте 29 [25;40] лет. В условиях клинической базы кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (филиал № 5442, военный клинический госпиталь) наблюдались 20 человек

(мужчины, медиана возраста 34 [28; 40] года), проходящих реабилитацию по поводу легких ранений головы, груди, живота, конечностей, выполнявших специальные задачи в условиях локального военного конфликта. В качестве контроля обследованы 20 молодых людей (медиана возраста 26 [24; 45] лет), не принимавших участие в вооруженном конфликте. Группы были сопоставимы в отношении спектра гастроэнтерологической патологии, у обследованных лиц были исключены клинически значимые заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, опорно-двигательной систем. В основную группу включены испытуемые, соответствующие следующим критериям: возраст старше 18 лет, наличие гастроэнтерологической патологии, такой как синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, функциональная абдоминальная боль, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический неатрофический гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии; добровольное информированное согласие на заполнение опросников. В контрольную группу включались лица в соответствии со следующими критериями: возраст старше 18 лет, отсутствие в анамнезе опыта комбатанта, добровольное информированное согласие испытуемого на заполнение опросника, наличие гастроэнтерологической патологии в анамнезе и/или жалоб гастроэнтерологического профиля. Критериями исключения из исследования служили следующие признаки: возраст младше 18 лет; хирургическое вмешательство на органах ЖКТ в анамнезе; наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная астенция, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, миокардит, кардиомиопатия), дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), заболеваний мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек), эндокринной системы (гипертиреоз, гипотиреоз, сахарный диабет), опорно-двигательного аппарата (деформирующий остеоартроз, подагра, реактивный артрит), системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка), кишечных инфекций (шигеллез, сальмонеллез); пациенты, тяжесть состояния которых не позволяет провести рутинные диагностические процедуры. Наличие и характер гастроэнтерологической патологии

устанавливали по результатам комплексного лабораторно-инструментального обследования. Инструментом изучения качества жизни служили валидизированные в России опросники SF-36, GSRS, HADS.

Опросник SF-36 (The Short Form-36) применяется при оценке качества жизни пациентов с различной патологией. Опросник достаточно широко распространен в США и странах Европы [14]. Был переведен и апробирован Институтом клинично-фармакологических исследований в г. Санкт-Петербурге. Он содержит 36 пунктов, объединенных в 8 шкал:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning — PF) отражает способность организма пациента к выполнению физической нагрузки различной интенсивности, характера и объема.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), отображает влияние физического состояния на качественные и количественные параметры повседневной деятельности.
3. Интенсивность боли (Bodily Pain — BP) отображает степень субъективного восприятия болевых ощущений, а также их влияния на рутинную трудовую и бытовую активность пациента.
4. Общее состояние здоровья (General Health — GH) — субъективная сравнительная оценка пациентом текущего состояния собственного здоровья и вектора его изменения.
5. Жизненная активность (Vitality — VT) — субъективная оценка пациентом собственных ощущений по параметрам бодрости, энергичности, усталости.
6. Социальное функционирование (Social Functioning — SF) — отражает степень воздействия состояния здоровья пациента на коммуникацию с эмоционально значимыми контрагентами (родственниками, друзьями и пр.).
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), отражает влияние эмоционального статуса на временные затраты, объем и/или качество работы либо иной повседневной деятельности.
8. Психическое здоровье (Mental Health — MH) характеризует степень соотношения положительных и отрицательных эмоций, испытываемых пациентом, и временных параметров их наличия.

Показатели шкал оцениваются в диапазоне от 0 до 100%, где 100% — полное здоровье, и формируют две основные группы — физическое и психологическое благополучие. Увеличение суммарного балла и значений отдельных шкал характеризуют более высокий уровень качества жизни пациента.

В качестве специального гастроэнтерологического опросника использована шкала желудочно-кишечных симптомов GSRS, которая

предназначена для оценки симптомов заболеваний гастроэнтерологических пациентов, а также их качества жизни. Данный опросник состоит из 5 разделов: AP — абдоминальная боль (3 вопроса), RS — синдром гастроэзофагеального рефлюкса (2 вопроса), IS — диспепсический синдром (4 вопроса), DS — диарейный синдром (3 вопроса), CS — синдром запора (3 вопроса). В каждом вопросе 7 вариантов ответа. Анкетирование включает в себя

Таблица 1

Нозологическая характеристика исследуемых групп

Table 1

Nosological characteristics of the study groups

Патология желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal pathology			Группа контроля / Control group	Группа исследования / Study group
Функционального характера / Functional in nature	Расстройства функции пищевода / Disorders of the esophagus	Функциональная изжога / Functional heartburn	5	6
		Ком в пищеводе (Globus) / Lump in the esophagus (Globus)	2	4
	Гастродуоденальные расстройства / Gastroduodenal disorders	Функциональная диспепсия / Functional dyspepsia	5	3
		Аэрофагия / Aerophagia	2	2
		Чрезмерная неспецифическая отрыжка / Excessive non- specific belching	2	3
	Расстройства функции кишечника / Bowel dysfunction	Синдром раздраженного кишечника / Irritable bowel syndrome	6	5
		Функциональный запор / Functional constipation	3	5
		Функциональная диарея / Functional diarrhea	4	4
	Расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью / Disorders of central genesis manifested by abdominal pain		2	3
Органического характера / Organic in nature	Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Nonerosive gastroesophageal reflux disease		4	3
	Хронический неатрофический гастрит / Chronic non-atrophic gastritis		5	6
	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки / Peptic ulcer of the duodenum		1	1

15 вопросов, определяющих самочувствие пациента в соответствии со степенью проявления симптомов: не беспокоит (1 балл), почти не беспокоит (2 балла), немного беспокоит (3 балла), умеренный дискомфорт (4 балла), значительный дискомфорт (5 баллов), сильный дискомфорт (6 баллов), очень сильный дискомфорт (7 баллов) [15]. Минимальное количество (15 баллов) характеризует отсутствие гастроинтестинальной симптоматики, вызывающей беспокойство, тогда как максимальный уровень (105 баллов) характерен для выраженного дискомфорта, связанного с субъективными проявлениями патологии ЖКТ и, как следствие, низкого качества жизни.

Ввиду высокой частоты нарушений эмоциональной сферы при патологии пищеварительного тракта в качестве инструмента оценки основных негативных психологических состояний использована госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Она разработана для первичного выявления тревожно-депрессивных расстройств в условиях общемедицинской практики [16] и содержит 14 вопросов, сведенных в 2 шкалы: тревоги и депрессии. Минимальное и максимальное количество баллов 0 и 21 соответственно, где значения от 0 до 7 баллов — норма, от 8 до 10 баллов — субклиническая симптоматика, 11 баллов и более — клинически выраженные нарушения.

В работе была использована описательная непараметрическая статистика с дальнейшей интерпретацией. Средние значения показателей и их дисперсии представлены в виде

медианы, верхнего и нижнего квартиля. Сравнение двух независимых выборок проведено с помощью статистического критерия Манна–Уитни. Взаимосвязь между показателями рассчитана с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде таблиц и диаграмм размаха, которые отображают одномерное распределение вероятностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Таксономическая характеристика патологии ЖКТ у обследованных лиц дана в соответствии с актуальными международными и отечественными классификациями (Римская IV пересмотра классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств, Киотский консенсус по хроническому гастриту). Нозологический спектр патологии ЖКТ у обследованных лиц представлен в таблице 1.

В изученных выборках преобладали исключительно функциональные заболевания органов пищеварения (80% в группе исследования и 85% в группе контроля), в большинстве случаев сочетанные (55% в группе исследования и 65% в группе контроля), у ряда пациентов имелось сочетание органической и функциональной патологии (35% в группе исследования и 30% в группе контроля).

По данным опросника SF-36, показатели качества жизни в группе исследования были статистически значимо снижены либо имели отчетливую тенденцию к снижению по всем оцениваемым параметрам жизнедеятельности (табл. 2).

Таблица 2

Неспецифическая оценка качества жизни в исследуемых группах

Table 2

Nonspecific assessment of quality of life in the study groups

Шкалы SF-36 / SF-36 scales	Me [Q25; Q75]		U-критерий Манна–Уитни / Mann–Whitney U-test
	группа контроля / control group	группа исследования / study group	
PF	95 [95; 100]	55 [36,3; 76,5]*	0,000
RP	100 [96,3; 100]	0 [0; 43,8]*	0,000
BP	90 [80; 100]	45 [22; 57]*	0,000
GH	75 [70; 85]	42,5 [35; 55]*	0,000
VT	62,5 [45; 78,8]	45 [40; 63,8]	0,072
RE	100 [67; 100]	33 [0; 67]*	0,000
MH	68 [47; 84]	62 [40; 71]	0,081

* Статистически значимое различие с группой контроля, $p < 0,05$. / Statistically significant difference from the control group, $p < 0,05$.

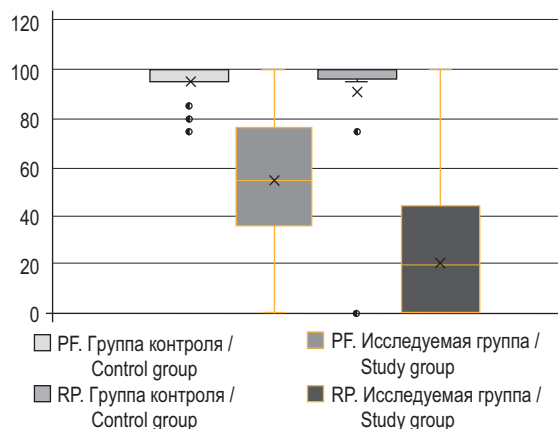


Рис. 1. Сравнение качества жизни комбатантов и не-комбатантов по параметрам физического (PF) и ролевого функционирования (RP)

Fig. 1. Comparison of quality of life of combatants and non-combatants in terms of physical (PF) and role functioning (RP)

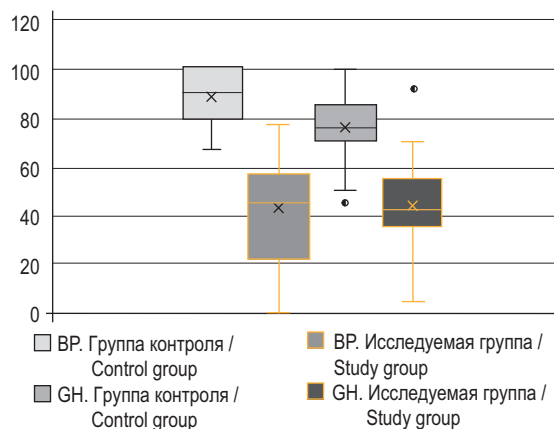


Рис. 2. Сравнение качества жизни в исследуемых группах по интенсивности боли (BP) и общему состоянию здоровья (GH)

Fig. 2. Comparison of quality of life in the study groups by pain intensity (BP) and general health (GH)

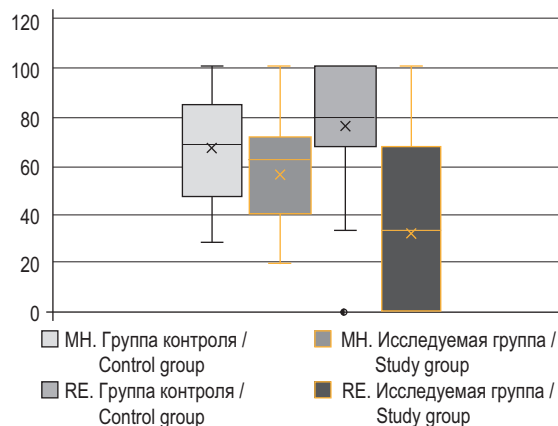


Рис. 3. Сравнение качества жизни в основной и контрольной группах по параметрам психического здоровья (MH) и ролевого функционирования (RE)

Fig. 3. Comparison of quality of life in the study and control groups in terms of mental health (MH) and role functioning (RE) parameters

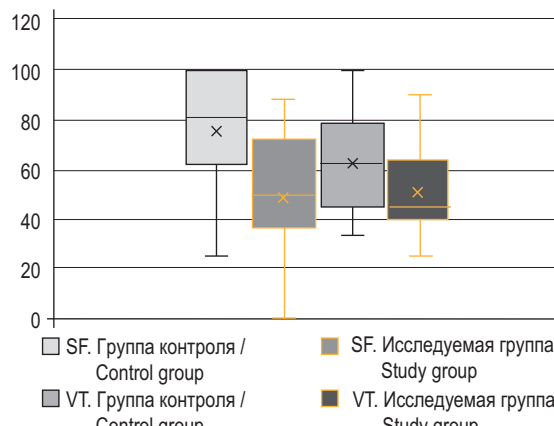


Рис. 4. Сравнение качества жизни в исследуемых группах по уровню социального функционирования (SF) и жизненной активности (VT)

Fig. 4. Comparison of quality of life in the study groups according to the level of social functioning (SF) and vital activity (VT)

Результаты сравнения групп по параметрам физического компонента здоровья приведены на рисунках 1 и 2.

Обращают на себя внимание как резкое, практически двукратное, снижение субъективно воспринимаемых физических возможностей и многократное уменьшение ролевого многообразия, фактически сводимого к минимально необходимому, так и выраженная дисперсия по данному показателю в группе исследования по сравнению с минимальным разбросом значений в группе контроля, обусловленная, вероятно, индивидуальными особенностями комбатантов.

Выраженность висцеральной боли в группе исследования воспринималась как более высокая, а общая оценка здоровья — как более низкая, несмотря на сходный спектр нозологий в изученных выборках.

Результаты сравнения групп по психологическим компонентам здоровья отражены на рисунках 3 и 4.

Сравнение групп комбатантов и некомбатантов продемонстрировало отсутствие значимых различий эмоционального восприятия состояния собственного здоровья в исследуемых выборках при наличии тенденции к преобладанию отрицательных эмоций в первой

группе, что может быть объяснено значимой ролью негативного информационного фона и вовлечением некомбатантов в текущую информационную повестку политических событий через механизмы второй сигнальной системы с интернализацией переживаний. Однако недостаточная степень фактической вовлеченности в современный вооруженный конфликт обеспечила достаточно высокий уровень ролевого функционирования в группе контроля, а отсутствие возможности волевого контроля над происходящими процессами в группе участников локального военного конфликта — значимое снижение данного показателя в первой группе.

Группа исследования, объективно ограниченная в возможности влияния на ситуацию, приведшую к изменению состояния их здоровья, демонстрировала значимое по сравнению с контролем уменьшение социальной активности и тенденцию к снижению жизненной активности.

Сравнение показателей эмоционального состояния комбатантов и некомбатантов приведено в таблице 3.

Уровень депрессии у лиц группы исследования превышал таковой в группе контроля и достигал субклинической выраженности. Показатель тревоги у лиц основной группы демонстрировал статистически незначимую тенденцию к повышению по сравнению с группой контроля, оставаясь в пределах референсного диапазона.

Следует отметить, что выраженность депрессивных изменений в группе исследования значимо превышала таковую в группе контроля, характеризовалась значительной дисперсией, что, вероятно, свидетельствует о важности индивидуальных психологических характеристик личности в формировании собственного эмоционального отношения к условиям существования при наличии болезненных проявлений.

Характеристика качества жизни, ассоциированного с гастроинтестинальным заболеванием, приведена в таблице 4.

Субъективная тяжесть гастроэнтерологической симптоматики в группе исследования превышала таковую в группе контроля более чем на треть как по суммарному баллу, так и

Таблица 3

Показатели эмоциональной сферы у лиц основной и контрольной групп

Table 3

Indicators of the emotional sphere in persons of the main and control groups

Показатели / Indicators	Me [Q25; Q75]		U-критерий Манна–Уитни / Mann–Whitney U-test
	группа контроля / control group	группа исследования / study group	
Тревога / Anxiety	4,5 [3,3; 7]	6,5 [3,3; 8]	0,242
Депрессия / Depression	3[2; 4]	8 [4,3; 12]*	0,001

* Статистически значимое различие с группой контроля, $p < 0,05$. / Statistically significant difference from the control group, $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели качества жизни гастроэнтерологических больных комбатантов и некомбатантов

Table 4

Indicators of the quality of life of gastroenterological patients of combatants and non-combatants

Показатели / Indicators	Me [Q25; Q75]		U-критерий Манна–Уитни / Mann–Whitney U-test
	группа контроля / control group	группа исследования / study group	
AP	3,5 [3; 6]	6 [3,5; 8,75]*	0,049
RS	3 [2; 5]	4 [2; 8]	0,211
IS	5 [4; 8,25]	9 [5; 14,5]*	0,035
DS	3 [3; 4]	4 [3; 6,75]	0,068
CS	3 [3; 5,75]	3,5 [3; 6,5]	0,383
Общий балл	21 [17,5; 24,75]	31,5 [23; 38]*	0,012

* Статистически значимое различие с группой контроля, $p < 0,05$. / Statistically significant difference from the control group, $p < 0,05$.

по шкалам абдоминальной боли и выраженности диспепсического синдрома. Прочие показатели в группе исследования демонстрировали сходную тенденцию, но были статистически незначимы, что можно объяснить малым объемом выборки. Значимых различий по показателям, характеризующим субъективное восприятие моторно-эвакуаторных нарушений гастроэзофагеального и кишечного сегмента пищеварительного тракта, получено не было, при этом следует отметить меньшую дисперсию показателей и тенденцию к меньшей выраженности субъективного восприятия нарушений функции кишечника в контрольной группе. При этом выраженность восприятия абдоминальной боли и диспепсических проявлений в группе исследования отчетливо и статистически значимо превышали таковые в группе контроля, что негативно сказалось и на общей оценке благополучия желудочно-кишечного тракта у обследуемых комбатантов.

Группы исследования и контроля имели особенности спектра ассоциаций показателей неспецифической, гастроэнтерологической и эмоциональной оценки качества жизни (табл. 5). В частности, в группе исследования уровень тревоги коррелировал с уровнем оценки общего состояния здоровья и социального функционирования (обратная связь умеренной силы), в то время как депрессия характеризовалась умеренной обратной связью, помимо вышеуказанных показателей, с выраженностью телесной боли,

жизненной активности и психического здоровья ($p < 0,05$). В отличие от основной группы в контрольной группе тревога значимо негативно ассоциирована с телесной болью (связь умеренной силы) и уровнем психического здоровья (связь умеренной силы), а ассоциации уровня депрессии ограничиваются социальным функционированием и ментальным здоровьем (обратные связи малой и умеренной силы соответственно). Неожиданной является прямая корреляционная связь умеренной силы между субъективным восприятием выраженности диарейного синдрома и общим состоянием здоровья в группе исследования при отсутствии таковой в группе контроля, что может быть объяснено преимущественно функциональным характером послабления стула, отражающим повышение тонуса парасимпатической нервной системы как более анаболически ориентированной. Отрицательные корреляции диспепсического синдрома с ролевым функционированием, обусловленным физическим состоянием, жизненной активностью и умственным здоровьем, отсутствующие в группе исследования и наличествующие в группе контроля, могут быть объяснены более активной жизненной позицией и социальной вовлеченностью последних. Аналогичной может быть причина ассоциации рефлюксного синдрома и социального функционирования, а также ментального здоровья в контрольной группе (обратные связи умеренной силы). Сложно объяснить наличие

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа показателей шкал опросников SF-36, GSRS и HADS

Table 5

Results of correlation analysis of indicators of the scales of the SF-36, GSRS and HADS questionnaires

Группа / Group	Шкалы опросников / Questionnaire scales						
Группа исследования / Study group	SF-36	HADS-A	HADS-D	GSRS-DS	GSRS-IS	GSRS-RS	GSRS-FullScore
	BP	-0,39	-0,55*	0	0,07	-0,36	-0,04
	GH	-0,51*	-0,5*	0,58*	0,44	0,39	0,45*
	VT	-0,33	-0,55*	0,35	0,00	0,11	0,01
	SF	-0,66*	-0,53*	0,34	0,17	-0,04	0,24
	MH	-0,29	-0,59*	0,39	0,28	0,28	0,35
Группа контроля / Control group	RP	-0,44	-0,33	0,26	-0,48*	-0,03	-0,25
	BP	-0,49*	-0,31	-0,05	-0,12	-0,20	-0,11
	VT	-0,31	-0,42	0,05	-0,50*	-0,44	-0,51*
	SF	-0,41	-0,23*	0,05	-0,37	-0,59*	-0,28
	MH	-0,53*	-0,39*	0,05	-0,49*	-0,56*	-0,36

* Статистически значимое различие с группой контроля, $p < 0,05$. / Statistically significant difference from the control group, $p < 0,05$.

положительного сочетания высоких показателей гастроэнтерологического неблагополучия и общего здоровья в группе исследования иными причинами, нежели нарушением функционирования центральной нервной системы у комбатантов при наличии предсказуемой ассоциации гастроэнтерологического неблагополучия и снижения жизненной активности у лиц контрольной группы.

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что пациенты основной группы чаще испытывают более выраженные желудочно-кишечные симптомы аффективной направленности, такие как диспепсия и абдоминальные боли, по сравнению с контрольной группой, в то время как фактически присутствующие моторно-эвакуаторные нарушения влияют на качество жизни комбатантов и некомбатантов в целом одинаково. Корреляционный анализ демонстрирует умеренную либо слабую сопряженность между клинической симптоматикой и групповой дифференциацией. В целом участники контрольной группы обладали лучшим физическим состоянием, психоэмоциональным благополучием и качеством жизни, связанным со здоровьем, по сравнению с пациентами группы исследования, вероятно, вследствие приобретенной субклинической соматизированной депрессии. Полученные результаты указывают на необходимость более глубокого изучения психоэмоционального состояния комбатантов и многопрофильного подхода к лечению пациентов, что может позволить предупредить хронизацию заболеваний и привести к повышению качества жизни участников боевых действий.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты-комбатанты характеризуются более низким качеством жизни по основным параметрам в сравнении с некомбатантами.

2. Значимой составляющей данного снижения являются недооценка роли и отсутствие коррекции депрессивных изменений психоэмоциональной сферы участников вооруженных конфликтов, в ряде случаев отягощающих субъективное восприятие гастроинтестинальной симптоматики, манифестирующей наличествующую функциональную и органическую патологию желудочно-кишечного тракта.

3. Детализация нозологической структуры заболеваний пищеварительного тракта, их целенаправленная коррекция, а также модификация психоэмоциональной сферы ране-

ных-комбатантов представляются важными факторами повышения качества жизни таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Исайкина М.А. Комплексная оценка тяжести течения, коморбидности и психологических особенностей у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020.
- Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф. Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника: что общего? Эффективная фармакотерапия. 2023;19(8):50–54.
- Black C.J. Drossman D.A. Talley N.J. et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. Lancet. 2020;396(10263):1664–1674.

4. Золото Е.В., Айкашев С.А. Влияние стресса на организм человека. Вестник скорой помощи. 2022;3(1):10–18.
5. Зуйкова А.А., Потёмина Т.Е., Перешейн А.В. и др. Развитие психосоматической патологии после воздействия боевого стресса. Российский остеопатический журнал. 2018;3-4:71–77.
6. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Москвина Я.В. Влияние психосоматических факторов на течение заболеваний органов пищеварения. РМЖ. 2017;10:754–759.
7. Боярчук А.В. Исследование морально-политического и психологического состояния военнослужащих с учетом проведения СВО. Теоретические и практические аспекты развития современной науки: теория, методология, практика. Сборник научных статей по материалам XIV Международной научно-практической конференции. 2024:156–163.
8. Новицкий А.А. Синдром хронического эколого-профессионального перенапряжения и проблемы сохранения здоровья личного состава в процессе военно-профессиональной деятельности. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии. 1994:8–18.
9. Шуленин С.Н. Неязвенные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у военнослужащих в условиях локальных вооруженных конфликтов. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб.; 1997.
10. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука; 1981.
11. Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Шевченко О.И. и др. Клинико-психологические особенности сочетанной травмы участников военных действий. Политравма. 2024;2:55–61.
12. Vyas K., Murphy D., Greenberg N. Cognitive biases in military personnel with and without PTSD: a systematic review. J Ment Health. 2023.
13. Пальцев А.И., Торгашов М.Н., Попова О.С. Патология желудочно-кишечного тракта и абдоминальные боли у ветеранов боевых действий. Терапевтический архив. 2013;85(2):36–42.
14. Ware JE. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473–83.
15. Каткова А.В., Мишланов В.Ю. Сравнительная оценка эффективности вопросника GSRS и гастроэнтерологического модуля системы «электронная поликлиника». Современные проблемы науки и образования. 2019.
16. Wu Y., Levis B., Sun Y. et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. BMJ. 2021.
- characteristics in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. PhD thesis. Moscow; 2020. (In Russian).
2. Kulygina Yu.A., Osipenko M.F. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: what do they have in common? Effective pharmacotherapy. 2023;19(8):50–54. (In Russian).
3. Black C.J., Drossman D.A., Talley N.J. et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. Lancet. 2020;396(10263):1664–1674.
4. Zoloto Ye.V., Aykashev S.A. The impact of stress on the human body. Vestnik skoroy pomoshchi. 2022;3(1):10–18. (In Russian).
5. Zuikova A.A., Potemina T.E., Pereshein A.A. et al. Development of psychosomatic disorders after suffering combat stress. Russian Osteopathic Journal. 2018;3-4:71–77. (In Russian).
6. Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Moskvina Ya.V. Influence of psychosomatic factors on the course of the digestive system diseases. RMJ. 2017;10:754–759. (In Russian).
7. Boyarchuk A.V. Study of the moral, political and psychological state of military personnel taking into account the implementation of the SVO. Vestnik nauki. 2024;156–163. (In Russian).
8. Novitskiy A.A. Syndrome of chronic ecological-professional overstrain and problems of maintaining health of personnel in the process of military-professional activity. 1994:8–18. (In Russian).
9. Shulenin S.N. Non-ulcer diseases of the stomach and duodenum in military personnel in local armed conflicts. PhD thesis. Saint Petersburg; 1997. (In Russian).
10. Meyerson F.Z. Adaptation, stress and prevention. Moscow: Nauka; 1981. (In Russian).
11. Vasil'yeva L.S., Slivnitsyna N.V., Shevchenko O.I. et al. Clinical and psychological features of combined trauma of participants in military operations. Polytrauma. 2024;2:55–61. (In Russian).
12. Vyas K., Murphy D., Greenberg N. Cognitive biases in military personnel with and without PTSD: a systematic review. J Ment Health. 2023.
13. Pal'tsev A.I., Torgashov M.N., Popova O.S. Gastrointestinal diseases and abdominal pain in combat veterans. Therapeutic Archive. 2013;85(2):36–42. (In Russian).
14. Ware JE Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473–83.
15. Katkova A.V., Mishlanov V.U. Comparative assessment of the effectiveness of the GSRS questionnaire and the gastroenterological module of the electronic polyclinic system. Modern problems of science and education. 2019. (In Russian).
16. Wu Y., Levis B., Sun Y. et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. BMJ. 2021.

REFERENCES

УДК 616.248-07+616.15+615.382-008.6-08

DOI: 10.56871/UTJ.2025.77.75.007

АССОЦИАЦИЯ ПЛАЗМЕННЫХ УРОВНЕЙ ЭКТОПИЧЕСКОГО ВКУСОВОГО РЕЦЕПТОРА TAS2R5 С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© Михаил Александрович Нёма, Валерий Николаевич Минеев,
Рахиль Геннадьевна Муркина, Виктория Валериевна Садовая

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика 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 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>
SPIN: 2795-3692

Для цитирования: Нёма М.А., Минеев В.Н., Муркина Р.Г., Садовая В.В. Ассоциация плазменных уровней эктопического вкусового рецептора TAS2R5 с клинико-функциональными характеристиками бронхиальной астмы. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.77.75.007>

Поступила: 26.02.2025

Одобрена: 01.04.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Накоплены данные о роли так называемых эктопических, расположенных вне канонической локализации, вкусовых рецепторов, в частности к горькому вкусу (TAS2R), в регуляции клеточных функций при бронхиальной астме (БА). Субтип рецепторов TAS2R5 считается одним из доминантных субтипов, опосредующих бронходилатацию. **Цель исследования** — провести анализ ассоциации плазменных уровней вкусового рецептора TAS2R5 с клинико-функциональными характеристиками различных вариантов БА. **Материалы и методы.** Обследовано 8 практически здоровых лиц, 39 больных с аллергической БА (АБА) и 19 больных с неаллергической БА (НАБА). Уровень экспрессии TAS2R5 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом в парных образцах при спектрофотометрии с длиной волны 450 нм. **Результаты.** Уровни рецепторов к горькому вкусу TAS2R5 в плазме крови при различных вариантах БА существенно различаются. При НАБА этот уровень достоверно выше, чем при АБА. При проведении факторного анализа выделено три фактора, выявляющих в целом позитивную связь компоненты плазменных уровней рецептора TAS2R5 с компонентами, характеризующими неаллергический вариант БА. С помощью корреляционного анализа выявлена негативная связь плазменных уровней TAS2R5 с индексом Тиффно. **Обсуждение.** Полученные данные о том, что плазменные уровни рецептора TAS2R5 имеют отрицательную корреляционную зависимость от показателя, характеризующего бронхиальную проходимость при БА, сопоставимы с результатами исследования рецептора TAS2R31. Сходная негативная корреляционная связь растворимых рецепторов (TAS2R5 и TAS2R31) с бронхиальной проходимостью позволяет предположить их одинаковый патогенетический механизм при БА — связывание лиганда с соответствующим растворимым рецептором и предотвращение доступности лигандов для контакта с мембранными рецепторами. **Выводы.** Обнаружена отрицательная корреляционная связь TAS2R5 с показателем, выявляющим бронхиальную обструкцию при БА (индекс Тиффно). Факторный анализ показал позитивную связь компоненты TAS2R5 с компонентами неаллергического варианта БА и сопутствующего сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, эктопические вкусовые рецепторы к горькому вкусу, TAS2R5, TAS2R31, растворимые рецепторы

ASSOCIATION OF PLASMA LEVELS OF THE TAS2R5 ECTOPIC TASTE RECEPTOR WITH CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF BRONCHIAL ASTHMA

© Mikhail A. Nyoma, Valeriy N. Mineev, Rakhil G. Murkina, Victoria V. Sadovaya

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

Contact information: Valeriy N. Mineev — Doctor of Medical Sciences, Professor of M.V. Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine. E-mail: vnmineev@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>
SPIN: 2795-3692

For citation: Nyoma MA, Mineev VN, Murkina RG, Sadovaya VV. Association of plasma levels of the TAS2R5 ectopic taste receptor with clinical and functional characteristics of bronchial asthma. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.77.75.007>

Received: 26.02.2025

Revised: 01.04.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. Evidence has accumulated on the role of so-called ectopic taste receptors, located outside the canonical localization, in particular to bitter taste (TAS2R), in the regulation of cellular functions in bronchial asthma (BA). The TAS2R5 receptor subtype is considered one of the dominant subtypes mediating bronchodilation. **The aim** of the study was to analyze the association of plasma levels of TAS2R5 taste receptor with clinical and functional characteristics of different variants of BA. **Materials and methods.** Eight practically healthy individuals, 39 patients with allergic BA (ABA) and 19 patients with non-allergic BA (NABA) were examined. The level of TAS2R5 expression in serum was determined by enzyme immunoassay in paired samples by spectrophotometry at a wavelength of 450 nm. **Results.** Levels of receptors to bitter taste TAS2R5 in blood plasma in different variants of BA differ significantly. In NABA this level is significantly higher than in ABA. The factor analysis revealed 3 factors revealing, in general, a positive relationship between the components of plasma levels of TAS2R5 receptor and the components characterizing the non-allergic variant of BA. Correlation analysis revealed a negative association of plasma levels of TAS2R5 with the Tiffeneau index. **Discussion.** The data obtained that plasma levels of TAS2R5 receptor have a negative correlation dependence on the index characterizing bronchial obstruction in BA are comparable with the results of the study of TAS2R31 receptor. A similar negative correlation between soluble receptors (TAS2R5 and TAS2R31) and bronchial obstruction suggests that they have the same pathogenetic mechanism in bronchial asthma — binding of the ligand to the corresponding soluble receptor and preventing the availability of ligands for contact with membrane receptors. **Conclusions.** A negative correlation was found between TAS2R5 and an indicator that identifies bronchial obstruction in bronchial asthma (Tiffeneau index). Factor analysis revealed a positive relationship between the TAS2R5 component and components of the non-allergic variant of bronchial asthma and concomitant diabetes mellitus.

KEYWORDS: bronchial asthma, ectopic taste receptors for bitter taste, TAS2R5, TAS2R31, soluble receptors

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накопились данные о роли так называемых эктопических, расположенных вне канонической локализации, вкусовых, обонятельных рецепторов, фоторецепторов в регуляции целого ряда клеточных функций, как в норме, так и при патологии, в частности при бронхиальной астме [1–4].

Описана экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) на эпителиальных и гладкомышечных клетках бронхов, а также на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках. Такая локализация указывает на их участие в процессах мышечной релаксации и ингибирования продукции медиаторов воспаления [5, 6].

Предполагается, что, несмотря на то что во многом функция этих рецепторов к горькому вкусу пока остается неясной, по мнению S.B. Liggett [7], выявленные свойства рецепторов TAS2R (опосредуют бронходилатацию), сопряженных с G-белками, позволяют создать новый класс бронходилататоров, более мощных, чем β_2 -агонисты, для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

К настоящему времени описаны 25 субтипов TAS2R. На гладких мышцах бронхов человека наиболее выражена экспрессия таких субтипов рецептора, опосредующих бронходилатацию, как TAS2R10, TAS2R14, TAS2R31, а также субтип TAS2R5, который по некоторым данным [8] считается доминантным на гладкой мускулатуре бронхов.

Нами ранее при бронхиальной астме исследованы клинико-функциональные ассоциации субтипов TAS2R38 [9] и TAS2R31 [2], причем целевой задачей являлось изучение этих ассоциаций в зависимости от клинико-патогенетического варианта заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ ассоциации плазменных уровней эктопического вкусового рецептора TAS2R5 с клинико-функциональными характеристиками различных вариантов бронхиальной астмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 8 практически здоровых лиц, 39 больных с аллергической бронхиальной астмой (АБА) и 19 больных с неаллергической бронхиальной астмой (НАБА). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative for Asthma (GINA), 2024). Все обследованные больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический и бактериологический анализы мокроты, а также аллергологическое исследование и исследование функции внешнего дыхания.

Уровень экспрессии TAS2R5 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом согласно инструкции тест-системы фирмы Cloud-CloneCorp (США) в парных образцах при спектрофотометрии с длиной волны 450 нм и построением калибровочной кривой «от точки к точке».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены данные о содержании рецепторов к горькому вкусу TAS2R5 в плазме крови у обследованных больных.

Как видно из таблицы 1, уровни рецепторов к горькому вкусу TAS2R5 в плазме крови (уровень TAS2R5) при различных вариантах БА существенно различаются. Так, при АБА этот уровень достоверно ниже, чем при НАБА, и даже ниже, чем таковой у практически здоровых лиц, хотя не достигает статистической значимости.

Отметим, что при исследовании плазменных уровней вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R38 [9], TAS2R31 [1]) нами также обнаружены достоверные аналогичные различия этих уровней при разных вариантах бронхиальной астмы, а именно: более низкий уровень при АБА.

Следующим шагом анализа результатов исследования уровней TAS2R5 при бронхиальной астме стало проведение факторного анализа, который, как известно, позволяет при изучении взаимосвязей переменных выявлять «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса факторы, и их измерять.

В факторный анализ (табл. 2) мы включили информацию, которая касалась особенностей ассоциации TAS2R5, известных из литературы, таких как ассоциация с сахарным диабетом и ожирением [10], ролью в энтерокринной гормональной секреции [11], данных об экспрессии TAS2R5 на адипоцитах [10], клетках гладкой мускулатуры бронхов [12], а также включены такие важнейшие характеристики бронхиальной астмы, как клинико-патогенетический вариант, тяжесть течения заболевания, функциональные пробы.

Необходимо подчеркнуть, что в ходе проведения факторного анализа выполнялась

Таблица 1

Уровень вкусовых рецепторов к горькому вкусу TAS2R5 (нг/мл) в сыворотке крови при бронхиальной астме

Table 1

The level of blood serum bitter taste receptors TAS2R5 (ng / ml) in bronchial asthma

Уровень вкусовых рецепторов TAS2R5 (нг/мл) / Taste receptor TAS2R5 level (ng/ml)		
Практически здоровые лица (1) / Practically healthy individuals (1)	АБА (2) / ABA (2)	НАБА (3) / NABA (3)
1,82±0,12 n=8	1,60±0,12 n=39 p ₁₋₂ >0,05	2,38±0,33 n=19 p ₂₋₃ =0,041; p ₁₋₃ >0,05

Таблица 2

Результаты факторного анализа при бронхиальной астме

Table 2

Results of factor analysis in bronchial asthma

Фактор 1, дисперсия 34,5% / Factor 1, variance 34.5%		Фактор 2, дисперсия 26,4% / Factor 2, variance 26.4%		Фактор 3, дисперсия 11,1% / Factor 3, variance 11.1%	
Индекс Тиффно (после бронхолитика) / Tiffeneau index (after bronchodilator)	0,940	Вариант БА (1-АБА, 2-НАБА) / Variant of BA (1-ABA, 2-NABA)	0,843	Сахарный диабет в анамнезе (1 — нет, 2 — есть) / Diabetes mellitus in history (1 — no, 2 — yes)	0,890
Индекс Тиффно (до бронхолитика) / Tiffeneau index (before bronchodilator)	0,925	Наследственность, отягощенная по БА (1 — не отягощена, 2 — отягощена) / Heredity burdened in BA (1 — not burdened, 2 — burdened)	−0,739	Уровень глюкозы в крови (ммоль/л) / Blood glucose level (mmol/L)	0,615
МОС75выд. (в % от должного после бронхолитика) / MEF75exc. (in % of the expected value after bronchodilator)	0,893	TAS2R5	0,625	TAS2R5	0,462
Течение БА (1 — легкое, 2 — средней тяжести, 3 — тяжелое) / Course of asthma (1 — mild, 2 — moderate, 3 — severe)	−0,842	Уровень глюкозы в крови (ммоль/л) / Blood glucose level (mmol/L)	0,571	Базофилы в клиническом анализе крови ($\times 10^9$ г/л) / Basophils in clinical blood count ($\times 10^9$ g/L)	0,426
Вариант БА (1 — АБА, 2 — НАБА) / Variant of BA (1 — ABA, 2 — NABA)	−0,289	МОС75выд. (в % от должного после бронхолитика) / MEF75exc. (in % of the expected value after bronchodilator)	0,177	Течение БА (1 — легкое, 2 — средней тяжести, 3 — тяжелое) / Course of asthma (1 — mild, 2 — moderate, 3 — severe)	0,253
Базофилы в клиническом анализе крови ($\times 10^9$ г/л) / Basophils in clinical blood count ($\times 10^9$ g/L)	−0,242	Индекс Тиффно (до бронхолитика) / Tiffeneau index (before bronchodilator)	−0,160	МОС75выд. (в % от должного после бронхолитика) / MEF75exc. (in % of the expected value after bronchodilator)	−0,196
Наследственность, отягощенная по БА (1 — не отягощена, 2 — отягощена) / Heredity burdened in BA (1 — not burdened, 2 — burdened)	−0,140	Сахарный диабет в анамнезе (1 — нет, 2 — есть) / Diabetes mellitus in history (1 — no, 2 — yes)	0,131	Индекс Тиффно (до бронхолитика) / Tiffeneau index (before bronchodilator)	0,149
Уровень глюкозы в крови (ммоль/л) / Blood glucose level (mmol/L)	0,090	Индекс Тиффно (после бронхолитика) / Tiffeneau index (after bronchodilator)	−0,089	Наследственность, отягощенная по БА (1 — не отягощена, 2 — отягощена) / Heredity burdened in BA (1 — not burdened, 2 — burdened)	−0,125

Окончание табл. 2 / Ending of the table 2

Фактор 1, дисперсия 34,5% / Factor 1, variance 34.5%		Фактор 2, дисперсия 26,4% / Factor 2, variance 26.4%		Фактор 3, дисперсия 11,1% / Factor 3, variance 11.1%	
Сахарный диабет в анамнезе (1 — нет, 2 — есть) / Diabetes mellitus in history (1 — no, 2 — yes)	0,085	Базофилы в клини- ческом анализе крови ($\times 10^9$ г/л) / Basophils in clinical blood count ($\times 10^9$ g/L)	0,040	Индекс Тиффно (после бронхолитика) / Tiffeneau index (after bronchodilator)	0,123
TAS2R5	0,004	Течение БА (1 — легкое, 2 — средней тяжести, 3 — тяжелое) / Course of asthma (1 — mild, 2 — moderate, 3 — severe)	–0,030	Вариант БА (1 — АБА, 2 — НАБА) / Variant of BA (1 — ABA, 2 — NABA)	–0,035

проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,000001$); значение критерия адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина составило 0,740, что свидетельствует о приемлемой адекватности примененного нами факторного анализа.

Как видно из таблицы 2, факторный анализ позволил выделить три фактора (объясняемая ими дисперсия 72,0%).

Фактор 1 является функциональной (бронхиальная проходимость) характеристикой БА, причем компоненты бронхиальной проходимости негативно связаны с компонентами тяжести течения, вариантов заболевания, что отражает известную характеристику БА.

При этом обращает внимание, что вклад компоненты TAS2R5 в формирование фактора 1 минимален, с другой стороны, обратим внимание на то, что в структуру фактора 1 включена компонента сахарного диабета, которая вносит максимальный вклад, наряду с компонентой TAS2R5, в формирование фактора 3 (табл. 2).

Учитывая возможное влияние в факторе 1 компоненты сахарного диабета на зависимость компоненты TAS2R5 от компонент, характеризующих бронхиальную проходимость, нами было решено отдельно оценить корреляционную связь (с помощью ранговой корреляции ρ Спирмена) уровней TAS2R5 с показателями, выявляющими бронхиальную обструкцию при БА. Так, в частности, этот коэффициент при анализе корреляции уровней TAS2R5 и значений индекса Тиффно составил:

$$\begin{aligned} \rho_{\text{до бронхолитика}} &= -0,370, p=0,008, n=51; \\ \rho_{\text{после бронхолитика}} &= -0,371, p=0,007, n=51. \end{aligned}$$

Отметим, что сходные результаты были получены при исследовании взрослых больных

БА [13], в котором была выявлена достоверная обратная корреляция уровней экспрессии TAS2R5 в лейкоцитах периферической крови и O_2B_1 .

В той же работе [13] было показано, что у детей, страдающих тяжелой неконтролируемой БА, экспрессия мРНК TAS2R5 в лейкоцитах периферической крови достоверно коррелировала с гиперчувствительностью бронхов к метахолину, измеряемой как угол наклона кривой «доза–эффект».

Чтобы оценить возможную функциональную роль TAS2R5 при БА, авторы [13] исследовали влияние агонистов TAS2R-рецепторов в лейкоцитарной модели на индукцию медиаторов воспаления липосахаридом и выявили их ингибирующую роль в отношении высвобождения лейкоцитами $\text{TNF}\alpha$, IL-13, MCP-1 и целого ряда других цитокинов. Важно, что авторы рассматривают этот эффект как существенный протективный механизм при тяжелой астме [13].

Фактор 2 (табл. 2) отражает характеристику неаллергического варианта БА, который, как известно, нередко сочетается с сахарным диабетом [2, 14] в отличие от аллергического (атопического) варианта заболевания, рассматриваемого как «антидиабет» [15]. При этом подчеркнем, что в фактор 2 входят с большой позитивной факторной нагрузкой компоненты TAS2R5 и уровень глюкозы.

Фактор 3 характеризует связь уровней рецептора TAS2R5 и сахарного диабета.

Обращает внимание, что эта связь носит такую же положительную направленность, что и связь уровней рецептора TAS2R5 с уровнем глюкозы в крови и вариантом (неаллергическим) бронхиальной астмы.

Подобные связи вполне понятны, учитывая вышеприведенные данные об ассоциации TAS2R5 с сахарным диабетом [10].

Наряду с этим привлекает внимание включение в фактор 3 с позитивной большой факторной нагрузкой (0,426) компоненты содержания базофилов в периферической крови, а также включение этой же компоненты в фактор 1, но с негативной (–0,242) факторной нагрузкой.

Если в факторе 1, который отражает клинко-функциональную характеристику бронхиальной астмы, включение компоненты базофилов вполне ожидаемо, то в факторе 3, характеризующем в нашем исследовании сахарный диабет, носит элемент неожиданности.

Однако анализ литературы дает основание считать ассоциацию сахарного диабета и уровней базофилов также вполне закономерной.

Действительно, в настоящее время сахарный диабет рассматривается с позиций иммунологического воспаления [16]. Более того, появился целый ряд исследований [17, 18], в которых базофилам придается важное значение в патогенезе сахарного диабета, а базофилы рассматриваются как таргетные клетки в лечении этого заболевания.

Мы располагали возможностью провести корреляционный анализ связей у одних и тех же больных бронхиальной астмой плазменных уровней рецептора TAS2R5 с аналогичными уровнями таких рецепторов к горькому вкусу, как TAS2R1 и TAS2R31. В результате этого анализа мы выявили высокий уровень корреляционной связи только с уровнем рецептора TAS2R31, причем только у больных с аллергическим вариантом заболевания ($r=0,718$, $p=0,0000003$, $n=39$).

В этой связи любопытно, что при сравнении уровней экспрессии мРНК β_2 -адренорецепторов с уровнем экспрессии мРНК различных рецепторов к горькому вкусу на гладких мышцах бронхов (данные, полученные с помощью RT-PCR) [19] экспрессия TAS2R1 в 10 раз меньше, чем экспрессия TAS2R5, и в 20 раз меньше, чем экспрессия TAS2R31.

Ранее нами [1] при обоих вариантах бронхиальной астмы выявлена обратная корреляционная связь уровня рецептора TAS2R31 с показателями исследования функции внешнего дыхания (ФВД), характеризующими бронхиальную проходимость, в частности с индексом Тиффно.

Таким образом, получены данные о том, что плазменные уровни рецептора TAS2R5, как и TAS2R31, имеют отрицательную корреляционную зависимость от показателей, характеризующих бронхиальную проходимость при бронхиальной астме.

Иными словами, снижение бронхиальной проходимости коррелирует с высокими уровнями экспрессии растворимых рецепторов TAS2R5 и TAS2R31.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждая полученные нами данные о роли плазменных (растворимых) уровней эктопических вкусовых рецепторов, следует отметить, что существует, по крайней мере, три основных механизма образования растворимых рецепторов: протеолитическое расщепление существующего мембранного рецептора, синтез и высвобождение растворимого рецептора, не имеющего трансмембранного домена, посредством альтернативного сплайсинга мРНК и высвобождение мембранных рецепторов во внеклеточных средах, таких как экзосомы [20]. При этом большинство растворимых рецепторов продуцируются несколькими механизмами, хотя часто в разных соотношениях.

В отношении бронхиальной астмы эти механизмы рассмотрены нами ранее [9].

Что касается функций растворимых рецепторов, то наиболее хорошо изученной функцией является связывание и нейтрализация соответствующих лигандов, действующих как рецепторы-приманки [12]. В этом случае связывание лиганда с растворимым рецептором предотвращает связывание лиганда с рецептором клеточной мембраны, снижая доступность лигандов для передачи сигналов классическим мембранным рецепторам.

Кроме этого, наличие растворимых рецепторов в экзосомах предполагает потенциальную передачу рецепторов между различными типами клеток [21].

Обсуждая роль рецептора TAS2R5 при бронхиальной астме, необходимо упомянуть недавний обзор [22], в котором проанализирована литература, посвященная этому рецептору, причем авторами был сделан вывод о том, что единого мнения о его функциональной роли нет. Назван целый ряд возможных ролей, среди которых, кроме вкусового восприятия, а также участия в бронходилатации, представляла интерес роль в энтероэндокринной секреции.

Так, известно, что рецепторы TAS2R5 локализованы в энтероэндокринных L-клетках, где секреция GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1) стимулируется 1,10-фенантролином — специфическим агонистом этих рецепторов [11].

Думается, что указанный факт вносит дополнительное понимание в механизм ассоциации TAS2R5 с сахарным диабетом [10], рассмотренной (фактор 3) нами выше.

ВЫВОДЫ

В заключение сделаем несколько выводов. Во-первых, выявлено, что уровни рецепторов к горькому вкусу TAS2R5 в плазме крови при различных вариантах БА существенно различаются. Так, при АБА этот уровень достоверно ниже, чем при НАБА, и даже ниже, чем таковой у практически здоровых лиц, хотя не достигает статистической значимости.

Во-вторых, выявлена отрицательная корреляционная связь плазменных уровней TAS2R5 с показателем, выявляющим бронхиальную обструкцию при бронхиальной астме (индекс Тиффно).

В-третьих, при проведении факторного анализа показана связь с позитивной факторной нагрузкой компоненты TAS2R5 с компонентой неаллергического варианта бронхиальной астмы, а также с компонентой сопутствующего сахарного диабета.

Ограничением нашего исследования является небольшой объем материала, дальнейшая разработка проблемы будет требовать не только увеличения количества исследуемых больных, но и сопоставления экспрессии мембранных и свободных (плазменных) рецепторов TAS2R5.

Несомненно, что дальнейшие исследования в области изучения эктопических вкусовых рецепторов при бронхиальной астме должны создать фундамент для разработки лечебных подходов. Перспективность таких исследований становится очевидной [23].

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 согла-

шение пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сывортке крови при различных вариантах бронхиальной астмы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;1:68–71. DOI: 10.34215/16091175-2021-1-68-71.
2. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Медицинская иммунология. 2017;19(3):313–318. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318.
3. Минеев В.Н. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе. Пульмонология. 2019;29(6):734–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738.
4. Минеев В.Н., Кузикова А.А., Нёма М.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. Медицинский академический журнал, 2017;17(2):105–110.
5. Grassin-Delyle S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015;15(1):63–69. DOI:10.1097/ACI.0000000000000137.
6. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(2):475–478. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
7. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. Expert Opin Ther Targets. 2013;17(6):721–731. DOI: 10.1517/14728222.2013.782395.

8. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y., Kim S., Kwon H.S., Cho Y.S., Moon H.B., Kim T.B. Association between Polymorphisms in Bitter Taste Receptor Genes and Clinical Features in Korean Asthmatics. *Respiration*. 2016;91(2):141–50. DOI: 10.1159/000443796.
9. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология*. 2017;27(5):567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
10. Kato E., Oshima S. Association of Bitter Taste Receptors with Obesity and Diabetes and Their Role in Related Tissues. *Receptors*. 2023;2(4):251–263. DOI: 10.3390/receptors2040017.
11. Park J., Kim K.S., Kim K.H., Lee I.S., Jeong H.S., Kim Y., Jang H.J. GLP-1 secretion is stimulated by 1.10-phenanthroline via colocalized T2R5 signal transduction in human enteroendocrine L cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;468(1-2):306–311. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.
12. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and Characterization of Novel Bronchodilator Agonists Acting at Human Airway Smooth Muscle Cell TAS2R5. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(6):1069–1075. DOI: 10.1021/acsptsci.0c00127.
13. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur Respir J*. 2013;42(1):65–78. DOI: 10.1183/09031936.00077712.
14. Иванов В., Рубеко Е., Сорокина Л., Минеев В., Быстрова А., Трофимов В. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом типа 2: клинко-патогенетические особенности. *Врач*. 2016;7:36–38.
15. Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Шестакова Н.Э., Быстрова А.А., Трофимов В.И. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология*. 2014;6:103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-06-103-107.
16. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98–107. DOI: 10.1038/nri2925.
17. Kempuraj D., Caraffa A., Ronconi G., Lessiani G., Conti P. Are mast cells important in diabetes? *Pol J Pathol*. 2016;67(3):199–206. DOI: 10.5114/pjp.2016.63770.
18. Shah H., Eisenbarth S., Tormey C.A., Siddon A.J. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. *Immunother Adv*. 2021;1(1):ltab008. DOI: 10.1093/immadv/ltab008.
19. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med*. 2010;16(11):1299–304. DOI: 10.1038/nm.2237.
20. Levine S.J. Molecular mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *J Biol Chem*. 2008;283(21):14177–81. DOI: 10.1074/jbc.R700052200.
21. Kefaloyianni E. Soluble forms of cytokine and growth factor receptors: mechanisms of generation and modes of action in the regulation of local and systemic inflammation. *FEBS Lett*. 2022;596(5):589–606. DOI: 10.1002/1873-3468.14305.
22. Grau-Bové C., Grau-Bové X., Terra X., Garcia-Vallve S., Rodríguez-Gallego E., Beltran-Debón R., Blay M.T., Ardévol A., Pinet M. Functional and genomic comparative study of the bitter taste receptor family TAS2R: Insight into the role of human TAS2R5. *FASEB J*. 2022;36:e22175. DOI: 10.1096/fj.202101128RR.
23. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. *Front Physiol*. 2019;10:884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.

REFERENCES

1. Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021;1:68–71. (In Russian). DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-68-71.
2. Sorokina L.N., Ivanov V.A., Lim V.V., Mineev V.N., Trofimov V.I. Cytokine profile features in the patients with non-allergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus. *Medical Immunology*. 2017;19(3):313–318. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318.
3. Mineev V.N. Ectopic olfactory receptors in the respiratory system. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):734–738. (In Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738.
4. Mineev V.N., Kuzikova A.A., Nyoma M.A. Taste receptors to bitter taste in bronchial asthma. *Medical Academic Journal*. 2017;17(2):105–110. (In Russian).
5. Grassin-Delye S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(1):63–69. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000137.
6. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):475–478. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
7. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(6):721–731. DOI: 10.1517/14728222.2013.782395.
8. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y., Kim S., Kwon H.S., Cho Y.S., Moon H.B., Kim T.B. Association between

- Polymorphisms in Bitter Taste Receptor Genes and Clinical Features in Korean Asthmatics. *Respiration*. 2016;91(2):141–50. DOI: 10.1159/000443796.
9. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Pulmonologiya*. 2017;27(5):567–572. (In Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
 10. Kato E., Oshima S. Association of Bitter Taste Receptors with Obesity and Diabetes and Their Role in Related Tissues. *Receptors*. 2023;2(4):251–263. DOI: 10.3390/receptors2040017
 11. Park J., Kim K.S., Kim K.H., Lee I.S., Jeong H.S., Kim Y., Jang H.J. GLP-1 secretion is stimulated by 1.10-phenanthroline via colocalized T2R5 signal transduction in human enteroendocrine L cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;468(1-2):306–311. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.
 12. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and Characterization of Novel Bronchodilator Agonists Acting at Human Airway Smooth Muscle Cell TAS2R5. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(6):1069–1075. DOI: 10.1021/acspstsci.0c00127.
 13. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur Respir J*. 2013;42(1):65–78. DOI: 10.1183/09031936.00077712
 14. Ivanov V., Rubeko E., Sorokina L., Mineev V., Bystrova A., Trofimov V. Bronchial asthma concurrent with type 2 diabetes mellitus: clinical and pathogenetic features. *Vrach*. 2016;7:36–38. (In Russian).
 15. Ivanov V.A., Sorokina L.N., Mineev V.N., Shestakova N.E., Bystrova A.A., Trofimov V.I. Comorbidity of asthma and diabetes: synergism or antagonism? *Pulmonologiya*. 2014;6:103–107. (In Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107.
 16. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98–107. DOI: 10.1038/nri2925.
 17. Kempuraj D., Caraffa A., Ronconi G., Lessiani G., Conti P. Are mast cells important in diabetes? *Pol J Pathol*. 2016;67(3):199–206. DOI: 10.5114/pjp.2016.63770.
 18. Shah H., Eisenbarth S., Tormey C.A., Siddon A.J. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. *Immunother Adv*. 2021;1(1):ltab008. DOI: 10.1093/immadv/ltab008.
 19. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med*. 2010;16(11):1299–304. DOI: 10.1038/nm.2237.
 20. Levine S.J. Molecular mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *J Biol Chem*. 2008;283(21):14177–81. DOI: 10.1074/jbc.R700052200.
 21. Kefaloyianni E. Soluble forms of cytokine and growth factor receptors: mechanisms of generation and modes of action in the regulation of local and systemic inflammation. *FEBS Lett*. 2022;596(5):589–606. DOI: 10.1002/1873-3468.14305.
 22. Grau-Bové C., Grau-Bové X., Terra X., Garcia-Vallve S., Rodríguez-Gallego E., Beltran-Debón R., Blay M.T., Ardévol A., Pinent M. Functional and genomic comparative study of the bitter taste receptor family TAS2R: Insight into the role of human TAS2R5. *FASEB J*. 2022;36:e22175. DOI: 10.1096/fj.202101128RR.
 23. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. *Front. Physiol*. 2019;10:884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.

УДК 159.9+616-07-08-082.3+614.253.89-053.2
DOI: 10.56871/UTJ.2025.39.43.008

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ У ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

© Валентина Дмитриевна Кирчанова, Лариса Викторовна Сахно,
Инна Викторовна Колтунцева, Светлана Вадимовна Баирова

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

Контактная информация: Лариса Викторовна Сахно — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура.
E-mail: lvs_doc@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6818-6695> SPIN: 3224-5140

Для цитирования: Кирчанова В.Д., Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Баирова С.В. Факторы, определяющие приверженность к терапии у законных представителей пациентов детского возраста. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):93–102. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.39.43.008>

Поступила: 20.01.2025

Одобрена: 18.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Комплаентность, или приверженность пациентов к назначенной терапии, является важным фактором успешного лечения, особенно в педиатрии, где соблюдение рекомендаций врача часто зависит не только от самого ребенка, но и от его законных представителей. **Цель исследования** — определить ключевые факторы, которые влияют на приверженность терапии среди законных представителей пациентов детского возраста. **Материалы и методы.** Для исследования была разработана анкета, включающая четыре тематических блока, 18 вопросов: данные о ребенке и законном представителе, характеристики лечащего врача, особенности отношений «врач — законный представитель» и причины несоблюдения рекомендаций. Социологический опрос был проведен онлайн, в нем приняли участие 281 респондент, данные были статистически обработаны. **Результаты.** Приверженность терапии составила 56,6%, причем матери проявляли более высокий уровень приверженности по сравнению с отцами. Основными причинами отказа от терапии были: недоверие к врачу, сомнения в эффективности лечения и большая стоимость лекарственных препаратов. Высокий уровень доверия к врачу и его коммуникативные навыки оказали положительное влияние на приверженность к терапии. **Обсуждение.** Полученные результаты подчеркивают важность развития у врачей-педиатров навыков эффективного общения для взаимодействия с законными представителями, что особенно значимо в многодетных семьях, где вопрос приверженности терапии, по данным исследования, имеет еще большее значение. **Заключение.** Повышение приверженности терапии возможно за счет улучшения коммуникации между врачом и законным представителем. Необходимость дальнейших исследований для полноценного понимания факторов комплаентности, особенно в педиатрии, остается актуальной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комплаенс, приверженность терапии, дети, законные представители

FACTORS DETERMINING ADHERENCE TO THERAPY AMONG LEGAL REPRESENTATIVES OF PEDIATRIC PATIENTS

© Valentina D. Kirchanova, Larisa V. Sakhno, Inna V. Koltuntseva, Svetlana V. Bairova

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

Contact information: Larisa V. Sakhno — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur. E-mail: lvs_doc@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6818-6695> SPIN: 3224-5140

For citation: Kirchanova VD, Sakhno LV, Koltuntseva IV, Bairova SV. Factors determining adherence to therapy among legal representatives of pediatric patients. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):93–102.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.39.43.008>

Received: 20.01.2025

Revised: 18.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. Compliance, or patient adherence to prescribed therapy, is an important factor in successful treatment, especially in pediatrics, where compliance with doctor's recommendations often depends not only on the child himself, but also on his legal representatives. **The purpose of the study** — identify the key factors that influence adherence to therapy among the legal representatives of pediatric patients. **Materials and methods.** A questionnaire was developed for the study, which includes four thematic blocks, 18 questions: information about the child and the legal representative, the characteristics of the attending physician, the specifics of the “doctor — legal representative” relationship and the reasons for non-compliance with the recommendations. The sociological survey was conducted online, 281 respondents took part in it, the data were statistically processed. **Results.** Adherence to therapy was 56.6%, with mothers showing a higher level of commitment compared to fathers. The main reasons for the refusal of therapy were: distrust of the doctor, doubts about the effectiveness of treatment and the high cost of medicines. The high level of trust in the doctor and his communication skills had a positive impact on adherence to therapy. **Discussion.** The results emphasize the importance of pediatricians developing effective communication skills to interact with legal representatives, which is especially important in large families, where the issue of adherence to therapy is even more important, according to the study. **Conclusion.** Increased adherence to therapy is possible by improving communication between the doctor and the legal representative. The need for further research to fully understand compliance factors, especially in pediatrics, remains urgent.

KEYWORDS: compliance, adherence to therapy, children, legal representatives

ВВЕДЕНИЕ

Согласно исследованиям [1, 2], существует около 200 факторов, оказывающих влияние на приверженность пациентов терапии, назначенной лечащим врачом. Данные факторы обычно объединяют в 5 групп. Это факторы, связанные с: 1) пациентом; 2) лечащим врачом; 3) лекарственными препаратами; 4) заболеванием; 5) социально-экономическим уровнем жизни.

Исследователи выявили корреляцию между возрастом, образованием пациентов и комплаентностью [3, 4]. Женщины более привержены терапии, чем мужчины [5], однако у мужчин повышается приверженность терапии с возрастом. Люди с более низким образованием, особенно мужчины, в два раза чаще не следуют назначениям врача. Немаловажным фактором приверженности является доверие пациента врачу [6–8]. В настоящее время уровень доверия между людьми низок, что, вероятно, связано с переустройством формальных отношений на принципы правового регулирования [7]. Для лечащего врача на приеме стоит задача своими действиями вызвать доверие у пациента, тем самым повысить его сотрудничество, а значит, улучшить исход заболевания.

Одной из основных причин следования назначениям врача является само заболевание пациента. По данным литературы [9–14], комплаенс у коморбидных пациентов при таких заболеваниях, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, целиакия, выше, поскольку их качество жизни иногда напрямую зависит от выполнения назначений врача. Однако существуют опасные для жизни заболевания (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), при которых пациенты не только не следуют назначениям врача, но и не обращаются за медицинской помощью годами [15]. Данный факт можно объяснить чаще асоциальным поведением больных, их уровнем жизни и образованием.

Наивысший уровень приверженности лечению достигается при помощи партнерского взаимодействия «врач — пациент» [16–19]. Данное сотрудничество требует от врача особой психологической компетентности: достаточного внимания к заболеванию пациента, сочувствия и сопереживания, способности успокоить, дать надежду на возможность полностью выздороветь или максимально улучшить качество жизни пациента. Врачу необходимо также предоставлять полную информацию о заболевании, дальнейшем прогнозе

здоровья и жизни и способах лечения [20]. Для этого врач должен обладать коммуникативными навыками для формирования партнерского стиля отношений с пациентом: навыком активного слушания, установления контакта с пациентом в различных ситуациях, приветливостью и доброжелательностью (все эти навыки имеют особую важность в педиатрической практике) [3, 21]. Для повышения большей приверженности терапии врач при обсуждении диагноза и согласовании лечения может использовать коммуникативный прием «измельчай и повторяй», который заключается в разговоре небольшими предложениями с паузами, для того чтобы пациент мог как можно более полно осознать сказанное врачом. Принципы правильного общения с пациентами должны преподаваться в медицинских вузах, это позволит избежать выгорания у студентов-медиков, связанного с высоким психологическим напряжением [20, 22].

На приверженность пациентов лечению огромное влияние оказывает терапия, назначенная лечащим врачом. Чаще пациенты отказываются следовать назначениям врача в связи высокой стоимостью лекарственных средств [9], поэтому врачу необходимо назначать терапию, исходя из материального положения пациента.

В педиатрической практике вопрос комплаентности имеет больший вес, так как следование назначениям врача ребенком напрямую зависит от законного представителя. Врачу в данном случае нужно убедить не только пациента, но и законного представителя в необходимости и важности лечения. Наше исследование, проведенное на базе кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заключалось в выявлении факторов, влияющих на приверженность терапии законных представителей пациентов детского возраста.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить факторы, определяющие соблюдение врачебных назначений законными представителями пациентов детского возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработана авторская анкета из 4 блоков, содержащая 18 вопросов (табл. 1). Проведен социологический онлайн-опрос с применением метода анкетирования в виде Яндекс-

таблиц, разрешение Этического комитета получено. Первый блок вопросов включал сведения о поле, возрасте ребенка и законного представителя, информацию об уходе за ребенком во время болезни. Второй блок — вопросы о возрасте, поле, национальности лечащего врача; предоставляет ли врач полную информацию о заболевании, согласует ли лечение, разъясняет ли возможные осложнения. Третий блок содержал вопросы, касающиеся взаимоотношения «врач — законный представитель пациента». Четвертый — причины несоблюдения назначений врача. Информированное согласие на обезличенную обработку данных и использование их для научной публикации при заполнении анкеты получено. В исследовании не было поставлено задачи выявления приверженности терапии в зависимости от диагноза пациента. Все вопросы были направлены на общее доверие законных представителей ребенка и приверженности назначениям педиатра в отношении собственных детей (внуков) респондентов. Следует отметить, что прародители (бабушки и дедушки) не являются законными представителями ребенка, однако ввиду того, что семейные традиции в нашей стране не исключают бабушек или дедушек в уходе за больным ребенком, мы включили в нашу анкету также и лиц этой степени родства. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы электронных таблиц Microsoft Excel 2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заполнили и ответили на все вопросы анкеты 281 человек; в 83,6% (n=235) в опросе участвовали матери, в 6,4% (n=18) ответили отцы, в 7,5% (n=21) — бабушки и дедушки, другие законные представители (опекуны) составили 2,5% (n=7). В связи с преобладающим числом респондентов женского пола достоверной гендерной зависимости по приверженности терапии не было получено.

Возраст анкетированных в основном составил 31–45 лет (53,7%, n=151) и 46–60 лет (34,9%, n=98). В опросе также участвовали родители 19–25 лет (1,1%, n=3), 26–30 лет (6,7%, n=19) и старше 60 лет (3,6%, n=10). Уход за ребенком во время болезни в 96,1% (n=270) случаев обеспечивали родители; бабушки/дедушки — в 3,6% (n=10); другие родственники — в 0,3% (n=1).

В литературе [10, 23] проводится параллель между возрастом пациентов и приверженностью

Таблица 1

Вопросы анкеты (с предлагаемыми ответами)

Table 1

Survey questions (with suggested answers)

Номер вопроса / Question number	Вопросы анкеты / Questionnaire questions	Варианты ответа / Answer options
Первый блок «Законные представители» / First block “Legal representatives”		
1.	Пол Вашего ребенка/ The gender of your child	М, Ж / M, W
2.	Сколько лет Вашему ребенку? / How old is your child?	Свой вариант ответа/ Your answer option
3.	Кем Вы приходитеесь ребенку? / Who are you to the child?	Мать / Mother Отец / Father Бабушка/дедушка / Grandma/Grandpa Другое / Other
4.	Сколько Вам полных лет? / How old are you full?	16–18, 19–25, 26–30, 31–45, 46–60, >60
5.	Сколько у Вас детей? / How many children do you have?	1, 2, 3, 4, 5, >5
6.	Кто обеспечивает уход за ребенком во время его болезни? / Who provides care for the child during his illness?	Родители / Parents Бабушка/дедушка / Grandma/Grandpa Другие родственники / Other relatives Няня / Babysitter
7.	Есть ли у Вашего ребенка хронические заболевания? / Does your child have a chronic illness?	Да / Yes Нет / No
8.	Если на предыдущий вопрос Вы ответили «Да», напишите, какие хронические заболевания у Вашего ребенка / If you answered “Yes” to the previous question, write down what chronic diseases your child has	Свой вариант ответа / Your answer option
Второй блок «Лечащий врач» / Second block “Treating physician”		
1.	Врачу какого возраста Вы доверяете больше? / What age doctor do you trust more?	25–30, 31–45, 46–60, >60, не имеет значения / it doesn't matter
2.	Врачу какого пола Вы доверяете больше? / Which gender doctor do you trust more?	М, Ж, не имеет значения/ M, W, it doesn't matter
3.	Для Вас имеет значение национальность врача? / Does the nationality of the doctor matter to you?	Да / Yes Нет / No
Третий блок «Отношения врач — законный представитель» / Third block “Treating physician — legal representative relationship”		
1.	Предоставляет ли врач полную информацию о заболевании Вашего ребенка? / Does the doctor provide complete information about your child's illness?	Да / Yes Нет / No
2.	Согласует ли с Вами лечение Вашего ребенка? / Does your child's treatment agree with you?	Да / Yes Нет / No
3.	Разъясняет ли врач возможные осложнения болезни Вашего ребенка? / Does the doctor explain the possible complications of your child's illness?	Да / Yes Нет / No
4.	Зависит ли отношение врача к Вашему ребенку от Ваших взаимоотношений с врачом? / Does the doctor's attitude towards your child depend on your relationship with the doctor?	Да / Yes Нет / No

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Номер вопроса / Question number	Вопросы анкеты / Questionnaire questions	Варианты ответа / Answer options
5.	Зависит ли успех лечения Вашего ребенка от доброжелательного общения Вашего лечащего врача с ним?/ Does the success of your child's treatment depend on the friendly communication of your attending physician with him?	Да / Yes Нет / No
6.	Кто несет ответственность за лечение Вашего ребенка?/ Who is responsible for your child's treatment?	Только врач / Only the treating physician Только родители / Only the parents И врач, и родители / Both the treating physician and the parents
Четвертый блок «Факторы приверженности терапии» / Fourth block “Factors of therapy adherence”		
1.	Всегда ли Вы следуете назначениям врача? / Do you always follow your doctor's prescriptions?	Да / Yes Нет / No
2.	Почему Вы НЕ следуете назначениям врача? / Why don't you follow your doctor's prescriptions?	Ответил(а) «Да», следую / I answered “Yes”, I follow Не доверяю назначениям врача, сомневаюсь в правильности диагноза / I do not trust the doctor's prescriptions, I doubt the correctness of the diagnosis Я доверяю интернет-ресурсам / I trust Internet-resources Не могу купить нужное лекарственное средство (дорого), лекарственного средства нет в наличии / I can't buy the right medicine (expensive) or it's out of stock Мне кажется, что это лекарство не помогает и делает только хуже / It seems to me that this medicine does not help and only makes it worse Я сам(а) знаю, как лечить моего ребенка / I know how to treat my child Свой вариант ответа, если предыдущие не подошли / Your own answer option, if the previous ones did not fit

к терапии. В связи с чем мы предположили наличие взаимосвязи между возрастом законного представителя и врача, предполагая, что родители будут больше доверять назначениям врачей, которые являются их ровесниками или старше, так как люди склонны доверять тем, кто имеет схожий жизненный опыт и большой профессиональный стаж. В результате исследования наша гипотеза подтвердилась (рис. 1): родители в возрасте 31–45 лет (54,1%) в 40,5% доверяют врачу своего возраста, в 15,7% — 46–60 лет, в 38,6% ответов возраст врача не имел значения для респондента. Законные представители в возрасте

46–60 лет (34,6%) в 33,7% ответов доверяют врачам 31–45 лет, в 28,6% — 46–60 лет, а в 37,7% возраст врача не имел значения (рис. 1).

В исследованиях коллег отмечаются существенные различия между комплаентностью мужчин и женщин, но они нивелируются с возрастом [23]. Есть данные о гендерной специфике образа врача: женщины больше доверяют врачам-мужчинам, у мужчин нет такой корреляции.

По результату онлайн-опроса в 85,8% (n=241) случаев пол врача не имел значения для опрошиваемых, 11% (n=31) анкетированных ответили, что больше доверяют



Рис. 1. Диаграмма зависимости возраста врача, которому доверяют, от возраста законных представителей

Fig. 1. Diagram of the dependence of the age of the trusted doctor on the age of legal representatives

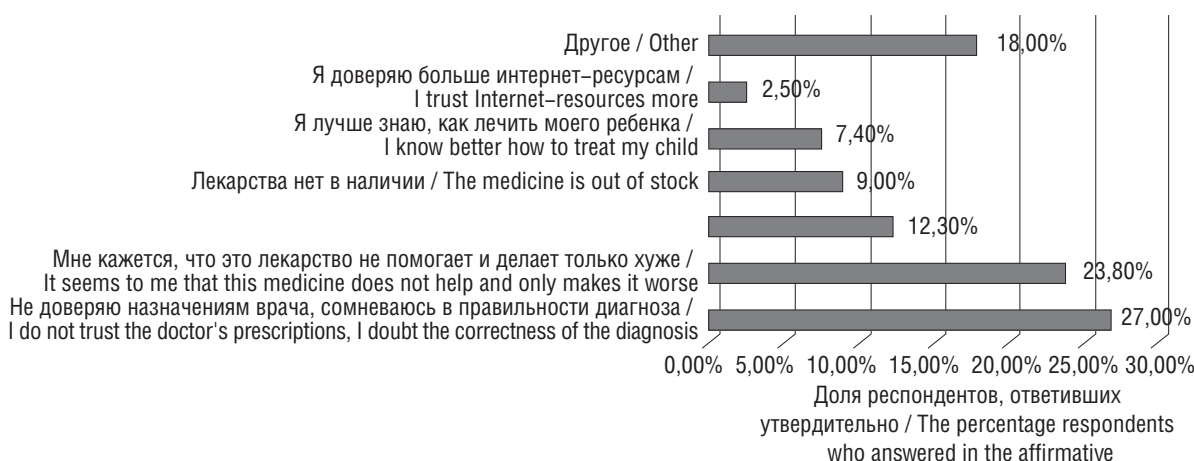


Рис. 2. Причины отказа от терапии

Fig. 2. Reasons for refusal of therapy

врачам-женщинам, а 3,2% (n=9) доверяют врачам-мужчинам.

Подавляющее большинство респондентов (71,9%, n=202) не связывали национальность врача с отказом или приверженностью к терапии. Эти данные подчеркивают важность межкультурного и межэтнического взаимодействия в медицинской практике, где доверие и профессионализм врача играют ключевую роль, независимо от его национальности.

Большой приверженностью обладают бабушки или дедушки — 62% (n=13) ответили, что они следуют назначениям врача; матери — в 56,6% (n=133) случаев, а отцы в 50% (n=9).

В исследовании Т.С. Бузиной и соавт. представлена разница между восприятием коммуникативных навыков пациентов и

врачей: 33,7% пациентов (12,5% врачей) отмечали, что врачи не ориентированы на общение с пациентами, 46,6% пациентов (28% врачей) убеждены в том, что врачи оказывают помощь без какого-либо сочувствия, общительность врачей отметили 30,9% опрошенных (у врачей этот показатель равен 48,6%). Опрос показал, что большая часть пациентов оценивает коммуникативность врачей ниже относительно мнения самих врачей [20].

По данным онлайн-опроса, 77,6% (n=218) респондентов в нашем исследовании ответили, что лечащий врач предоставляет полную информацию о заболевании ребенка, в 68,7% (n=193) ответов согласует лечение и в 69,8% разъясняет возможные осложнения болезни. 71,5% (n=201) законных представителей от-

метили, что отношение врача к их ребенку зависит от отношений между ними и врачом; 87,9% анкетированных ($n=247$) ответили, что успех лечения зависит от доброжелательного общения врача с самим ребенком. По полученным данным в 56,6% законные представители доверяют лечащему врачу и придерживаются его рекомендаций в лечении детей, но они не достигают целевого уровня комплаентности в 70% [1].

По данным опроса, 92,5% ($n=260$) законных представителей согласились с тезисом, что за лечение ребенка ответственность несут и врач, и родители. При этом родители, имеющие одного-двух детей в семье, в 59,5% ($n=143$ из 232) случаев достоверно чаще ($p \leq 0,05$) следуют назначениям врача, чем многодетные родители, имеющие 3 и более детей, — только в 32% ($n=16$ из 50).

Основными причинами отказа от назначенной терапии являлись: недоверие врачу в 27%, сомнения в пользе самой терапии в 23,8%, в 12,3% родители не могут купить лекарство в связи с его дороговизной, а в 9% лекарства нет наличия в аптеке города (рис. 2).

Эти причины являются также ведущими причинами отказа от назначенной терапии в работах большинства авторов [9, 10, 16, 23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приверженность терапии в исследовании составила 56,6%, что несколько выше, чем в наблюдениях других авторов, но ниже рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Было выявлено, что в большей степени комплаентность зависит от навыков коммуникаций лечащего врача: предоставления информации о возможных осложнениях законным представителям, согласования лечения с ними, а также умения грамотно выстроить отношения между самим врачом и законным представителем ребенка. Необходимо учитывать, что для сотрудничества с многодетными родителями врачу следует приложить больше усилий.

Следовательно, для достижения большей приверженности терапии педиатрам нужно уделять внимание совершенствованию своих навыков коммуникации.

Тема комплаентности в педиатрии освещена недостаточно, не хватает современных литературных данных по указанному вопросу, что требует дальнейших исследований в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — Л.В. Сахно; сбор и обработка материала — В.Д. Кирчанова; статистический анализ данных — В.Д. Кирчанова, Л.В. Сахно; написание текста — Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, С.В. Баирова; научное редактирование — Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева.

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. Информированное согласие на обезличенную обработку данных и использование их для научной публикации при заполнении анкеты получено.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Study design and concept — L.V. Sakhno; data collection and processing — V.D. Kirchanova; statistical analysis — V.D. Kirchanova, L.V. Sakhno; text writing — L.V. Sakhno, I.V. Koltuntseva, S.V. Bairova; scientific editing — L.V. Sakhno, I.V. Koltuntseva.

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

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

Consent for publication. Informed consent for anonymized data processing and their use for scientific publication when filling out the questionnaire was obtained.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva: WHO; 2003. Доступен по: <https://iris.who.int/handle/10665/42682> (дата обращения: 24.12.2024).
2. Харитонов С.В., Лямина Н.П., Зайцев В.П. Факторы формирования удовлетворенности больных медицинской помощью. Клиническая медицина. 2020;98(2):98–105. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-formirovaniya-udovletvorennosti-bolnyh-meditsinskoy-pomoschyu/viewer> (дата обращения: 24.12.2024).
3. Черкасов С.Н., Полозков О.И., Федяева А.В. и др. Влияние уровня образования на степень компла-

- ентности населения старших возрастных групп. Медико-фармацевтический журнал «Путь». 2021;7:55–60. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-urovnya-obrazovaniya-na-stepen-komplaentnosti-naseleniya-starshih-vozrastnyh-grupp/viewer> (дата обращения: 24.12.2024).
4. Noro I., Roter D.L., Kurosawa S. et al. The impact of gender on medical visit communication and patients satisfaction within the Japanese primary care. Patient education and counseling. 2018;101(2):227–232. DOI: 10.1016/j.pes.2017.08.001.
 5. Бойко С.Л. Проблема приверженности лечению с позиции социологии медицины. Проблемы здоровья и экологии. 2020;3(65):95–100. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-priverzhennosti-lecheniyu-s-pozitsii-sotsiologii-meditiny> (дата обращения: 24.12.2024).
 6. Батышев А.С., Батышева Т.Т. Врач + пациент. Философия успеха. 2019.
 7. Камалиева И.Р., Невелева В.С. Доверие как основание отношения «врач–пациент» в современной медицине: философско-антропологическая интерпретация. Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. 2019;4:504–514. DOI: 10.17072/2078-7898/2019-4-504-514.
 8. Караваева Л.П., Тарасова Л.В. Доверие к себе как основа позитивного функционирования личности. Общество: социология, психология, педагогика. 2020;7(75):83–87. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/doverie-k-sebe-kak-osnova-pozitivnogo-funktsionirovaniya-lichnosti/viewer> (дата обращения: 24.12.2024).
 9. Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Кропотов А.В. Пути повышения комплаентности пациентов в программе льготного лекарственного обеспечения. Качественная клиническая практика. 2019;3:60–68. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10084.
 10. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Комплаентность у больных коморбидной кардиальной патологией при длительном периоде наблюдения. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2018;3(2):138–143.
 11. Settineri S., Frisone F., Merlo E.M. et al. Compliance, adherence, concordance, empowerment, and self-management: five words to manifest a relational maladjustment in diabetes. Journal of Multidisciplinary Healthcare. 2019;12:299–314. DOI: 10.2147/JMDH.S193752.
 12. Каурова Т.В., Микиртичан Г.Л. Врач, семья и пациент: некоторые проблемы взаимоотношений в детской дерматологической практике. Медицина и организация здравоохранения. 2017;2(1):35–41.
 13. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С., Резник В.А., Филимонов А.Е. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019;10(4):67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78.
 14. Холкина А.А., Соусова Я.В., Гончар Н.О. Комплаинс пациентов с метаболическим синдромом. Университетский терапевтический вестник. 2019;1(1):38–46.
 15. Батуева Н.Г., Содномова И.В., Березанцев А.Ю. Психологические и социальные барьеры при формировании комплаентности у инфицированных вирусом иммунодефицита человека, уклоняющихся от диспансерного наблюдения и лечения. Мир науки. Педагогика и психология. 2023;11(2):1–11. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-i-sotsialnye-bariery-pri-formirovanii-komplaentnosti-u-infitsirovannyh-virusom-immunodefitsita-cheloveka/viewer> (дата обращения: 24.12.2024).
 16. Павлова О.С., Шапатина О.В. Роль психологического аспекта в формировании комплаентности у пациентов. Universum: психология и образование: электрон. научн. журн. 2020;11(77):17–19. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-psihologicheskogo-aspekta-v-formirovanii-komplaentnosti-u-patsientov/viewer> (дата обращения: 24.12.2024).
 17. Аникина В.О., Блох М.Е. Специфика отношений «врач–пациент» в системе неонатологической и педиатрической помощи и направления работы психолога. Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология. 2020;10(3):289–302. DOI: 10.21638/spbu16.2020.306.
 18. Бузина Т.С., Бузин В.Н., Ланской И.Л. Врач и пациент: межличностные коммуникации. Медицинская психология в России. 2020;12(4(63)):1–21. DOI: 10.24412/2219-8245-2020-4-2.
 19. Бойко С.Л., Ассанович М.А., Дешко М.С. и др. Метод оценки социальной комплаентности как формы социальной ответственности пациента. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021;19(2):207–211. DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-2-207-211.
 20. Бузина Т.С., Олейников С., Макарова И.В. Определение стратегически важных направлений в работе психологической службы медицинского вуза. Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. 2023;1:120–130. DOI: 10.17072/2078-7898/2023-1-120-130.
 21. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. СПб.: Фолиант; 1998. EDN: VAJKDL.
 22. Сахно Л.В., Орел В.И., Колтунцева И.В. и др. Обучение коммуникативным навыкам студентов медицинских вузов — мода или назревшая необходимость? (Обзор литературы и опыт преподавания). Профилактическая медицина. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(4):63–68. DOI: 10.17116/profmed20212404163.

23. Старовойтов Н.Д. Несостоятельность модели взаимоотношений «врач–пациент» как причина низкой приверженности терапии. Материалы ежегодной научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». 2022;11(4):126–127. DOI: 0000-0001-6385-540X.
24. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Проблема комплаентности пациентов с респираторными инфекциями. Медицинский совет. 2019;15:63–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-63-69.

REFERENCES

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva: WHO; 2003. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42682> (accessed: 24.12.2024).
2. Kharitonov S.V., Lyamina N.P., Zaitsev V.P. Factors of patients' satisfaction with medical care. *Klinicheskaja meditsina*. 2020;98(2):98–105. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-formirovaniya-udovletvorennosti-bolnyh-meditsinskoy-pomoschyu/viewer> (accessed: 24.12.2024). (In Russian).
3. Cherkasov S.N., Polozkov O.I., Fedyaeva A.V. et al. The influence of the level of education on the degree of compliance of the population of older age groups. *Mediko-farmatsevticheskij zhurnal "Put"*. 2021;7:55–60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-urovnya-obrazovaniya-na-stepen-komplaentnosti-naseleniya-starshih-vozrastnyh-grupp/viewer> (accessed: 24.12.2024). (In Russian).
4. Noro I., Roter D.L., Kurosawa S. et al. The impact of gender on medical visit communication and patients' satisfaction within the Japanese primary care. *Patient education and counseling*. 2018;101(2):227–32. DOI: 10.1016/j.pec.2017.08.001.
5. Boyko S.L. The problem of adherence to treatment from the perspective of the sociology of medicine. *Problems of health and ecology*. 2020;3(65):95–100. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-priverzhennosti-lecheniyu-s-pozitsii-sotsiologii-meditsiny> (accessed: 24.12.2024). (In Russian).
6. Batyshev A.S., Batysheva T.T. Doctor + patient. *Philosophy of success*. 2019. (In Russian).
7. Kamaliev I.R., Neveleva V.S. Trust as the basis of the doctor–patient relationship in modern medicine: philosophical and anthropological interpretation. *Vestnik Permskogo universiteta. Filosofija. Psihologija. Sotsiologija*. 2019;4:504–514. DOI: 10.17072/2078-7898/2019-4-504-514. (In Russian).
8. Karavaeva L.P., Tarasova L.V. Self-confidence as the basis of positive functioning of personality. *Obshchestvo: sotsiologija, psihologija, pedagogika*. 2020;7(75):83–87. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/doverie-k-sebe-kak-osnova-pozitivno-go-funktsionirovaniya-lichnosti/viewer> (accessed: 24.12.2024). (In Russian).
9. Eliseeva E.V., Maneeva E.S., Kropotov A.V. Ways to increase patient compliance in the program of preferential drug provision. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. 2019;3:60–68. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10084. (In Russian).
10. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Gavriljak V.G. et al. Compliance in patients with comorbid cardiac pathology with a long period of follow-up. *Vestnik neotloznoj i vosstanovitel'noj hirurgii*. 2018;3(2):138–143. (In Russian).
11. Settineri S., Frisone F., Merlo E.M. et al. Compliance, adherence, concordance, empowerment, and self-management: five words to manifest a relational maladjustment in diabetes. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2019;12:299–314. DOI: 10.2147/JMDH.S193752.
12. Kaurova T.V., Mikirtichan G.L. Doctor, family and patient: some relationship problems in pediatric dermatological practice. *Medicine and healthcare organization*. 2017;2(1):35–41. (In Russian).
13. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Alexandrovich Yu.S., Reznik V.A., Filimonov A.E. Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects. *Pediatrician*. 2019;10(4):67–78. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10467-78.
14. Kholkina A.A., Sousova Ya.V., Gonchar N.O. Compliance of patients with metabolic syndrome. *University Therapeutic Journal*. 2019;1(1):38–46. (In Russian).
15. Batueva N.G., Sodnomova I.V., Berezantsev A.Yu. Psychological and social barriers in the formation of compliance in people infected with the human immunodeficiency virus who evade dispensary supervision and treatment. *The world of science. Pedagogy and psychology*. 2023;11(2):1–11. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-i-sotsialnye-bariery-pri-formirovanii-komplaentnosti-u-infitsirovannyh-virusom-immunodefitsita-cheloveka/viewer> (accessed: 24.12.2024). (In Russian).
16. Pavlova O.S., Shapatina O.V. The role of the psychological aspect in the formation of compliance in patients. *Universum: psihologija i obrazovanie: Elektron. nauchn. zhurn*. 2020;11(77):17–19. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-psihologicheskogo-aspekta-v-formirovanii-komplaentnosti-u-patsientov/viewer> (accessed: 24.12.2024). (In Russian).
17. Anikina V.O., Bloch M.E. The specifics of the doctor–patient relationship in the system of neonatology and pediatric care and the directions of the psychologist's work. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Psihologija*. 2020;10(3):289–302. (In Russian). DOI: 10.21638/spbu16.2020.306.
18. Buzina T.S., Buzin V.N., Lanskoj I.L. Doctor and patient: interpersonal communications. *Meditsinskaja*

- psihologija v Rossii. 2020;12(4(63)):1–21. (In Russian). DOI: 10.24412/2219-8245-2020-4-2.
19. Boyko S.L., Assanovich M.A., Deshko M.S., Snezhitsky V.A. The method of assessing social compliance as a form of social responsibility of the patient. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021;19(2):207–211. (In Russian). DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-2-207-211.
20. Buzina T.S., Oleinikov S., Makarova I.V. Definition of strategically important directions in the work of the psychological service of a medical university. *Vestnik Permskogo universiteta. Filosofija. Psihologija. Sotsiologija*. 2023;1:120–130. (In Russian). DOI: 10.17072/2078-7898/2023-1-120-130.
21. Vorontsov I.M., Fateeva E.M. Natural feeding of children. Its significance and support. Saint Petersburg: Foliant; 1998. (In Russian). EDN: VAJKDL.
22. Sakhno L.V., Orel V.I., Koltuntseva I.V. et al. Teaching communication skills to students of medical universities — fashion or urgent need? (literature review and teaching experience). *Profilakticheskaja meditsina. The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):63–68. (In Russian). DOI: 10.17116/profmed20212404163.
23. Starovoitov N.D. The inconsistency of the doctor–patient relationship model as a reason for low adherence to therapy. Materials of the annual scientific and practical conference of young medical scientists with international participation “Translational medicine: possible and real”. 2022;11(4):126–127. (In Russian). DOI: 0000-0001-6385-540X.
24. Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. The problem of compliance in patients with respiratory infections. *Meditsinskij sovet*. 2019;15:63–69. (In Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-63-69.

УДК 316.346.32-053.9+616.314.17-008.1
DOI: 10.56871/UTJ.2025.51.82.009

СЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ И ВЫЖИВАЕМОСТИ

© Андрей Константинович Иорданишвили

Военно-медицинская академия им. 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. E-mail: professoraki@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0052-3277> SPIN: 6752-6698

Для цитирования: Иорданишвили А.К. Съемные зубные протезы: характеристика пользователей и выживаемости. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):103–108. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.51.82.009>

Поступила: 16.01.2025

Одобрена: 22.02.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. По причине наличия льготного зубного протезирования в России за счет средств бюджета количество пожилых и старых пациентов, пользующихся съемными зубными протезами, не уменьшается, что требует анализа эффективности и оптимизации пользования такими протезами. **Цель исследования** — представить характеристику людей, пользующихся съемными зубными протезами, а также выживаемость последних на основе анализа их обращаемости за реставрацией съемных зубных протезов в стоматологические медицинские организации. **Материалы и методы.** В рамках клинического исследования изучены характеристики пациентов со съемными зубными протезами, а также выживаемость последних на основе анализа 127 обращений за ремонтом или реставрацией ортопедических конструкций. **Результаты.** Из осмотренных в процессе клинического исследования съемных зубных протезов, доставленных в стоматологические медицинские организации для их ремонта или реставрации, было 30,71% полных и 69,29% частичных съемных акриловых зубных протезов. Среди пользователей полных съемных зубных протезов было 76,92% женщин и 23,08% мужчин, а среди пользователей частичных съемных зубных протезов было 21,59% мужчин и 78,41% женщин среднего, пожилого и старческого возраста. Более чем в 11% случаев ремонт и реставрация съемных зубных протезов необходимы в гарантийные сроки или в ближайшие 2 года от момента начала пользования съемными зубными протезами (43,31% случаев). Причинами ремонта или реставрации съемных акриловых зубных протезов являлись дефекты подготовительного этапа перед протезированием, а именно раннее начало зубного протезирования после удаления большого количества естественных зубов, а также сохранение зубов с хроническими периапикальными и пародонтальными очагами одонтогенной инфекции. **Заключение.** Съемные акриловые протезы в настоящее время широко распространены и еще пользуются большим спросом у потребителей в Российской Федерации. В гарантийные сроки пользования съемными зубными протезами 11,02% из них требуют ремонта или реставрации, что связано с погрешностями подготовительных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий перед зубным протезированием. Улучшить качество подготовки пациентов к зубному протезированию необходимо путем улучшения внутреннего контроля качества ортопедической стоматологической помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: люди старших возрастных групп, пародонтит, пародонтоз, зубное протезирование, съемный зубной акриловый протез, имплантационное стоматологическое лечение, дефекты санации полости рта

REMOVABLE DENTURES: CHARACTERIZATION OF USERS AND USEFUL LIFE

© Andrey K. Iordanishvili

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

Contact information: Andrey K. Iordanishvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry. E-mail: professoraki@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0052-3277> SPIN: 6752-6698

For citation: Iordanishvili AK. Removable dentures: characterization of users and useful life. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):103–108. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.51.82.009>

Received: 16.01.2025

Revised: 22.02.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. Due to the availability of concessional dental prosthetics in Russia at the expense of the budget, the number of elderly and old patients using removable dental prostheses does not decrease, which requires an analysis of the effectiveness and optimization of the use of such prostheses. **The aim of the study** is to present the characteristics of people using removable dental prostheses, as well as the survival rate of the latter on the basis of the analysis of their demand for restoration of removable dental prostheses in dental medical organizations. **Material and methods.** In the course of the clinical study the characterization of patients using removable dental prostheses as well as the survival rate of the latter was studied on the basis of the analysis of 127 cases of people using removable dental prostheses for their repair or restoration. **Results.** Of the removable dentures examined during the clinical study, those brought to dental health care organizations for repair or restoration were 30.71% complete and 69.29% partial removable acrylic dentures. Among users of full removable dentures, 76.92% were women and 23.08% were men, and among users of partial removable dentures, 21.59% were men and 78.41% were middle-aged, elderly and senior women. In more than 11% of the cases, repair and restoration of removable dentures is necessary within the warranty period or within the next 2 years from the moment of starting to use removable dentures (43.31% of cases). The reasons for repair or restoration of removable acrylic dentures were defects of the preparatory stage before prosthetics, namely, the early start of dental prosthetics after the removal of a large number of natural teeth, as well as the preservation of teeth with chronic periapical and periodontal foci of odontogenic infection. **Conclusion.** Removable acrylic dentures are currently widespread and are still in great demand among consumers in the Russian Federation. During the warranty period of removable dentures 11.02% of them require repair or restoration, which is due to the errors of preparatory dental treatment and preventive measures before dental prosthetics. It is necessary to improve the quality of patients' preparation for dental prosthetics by improving the internal quality control of prosthetic dental care.

KEYWORDS: elderly people, periodontitis, periodontal disease, dental prosthetics, removable dental acrylic prosthesis, implantation dental treatment, oral cavity sanitation defects

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время большое внимание врачи-стоматологи отводят подготовке пациентов, особенно старших возрастных групп, к зубному протезированию на дентальных имплантатах, обращая внимание на наличие у них декомпенсированного зубного ряда [1–4]. При этом, рассматривая при такой патологии жевательного аппарата клинические симптомы в виде низкой эффективности жевания, недостаточности питания, неудовлетворительной дикции, четкости речи, снижения трудоспособности, утраты сферы общения, они одновременно характеризуют вариант стоматологической патологии, которая проявляется частичной и полной потерей зубов. Подчеркивается, что съемные зубные протезы

не могут восстановить состояние здоровья и качество жизни людей, страдающих полной утратой зубов, в силу различных недостатков зубопротезной конструкции, при этом делается ставка на имплантационное стоматологическое протезирование [5–9]. Однако ввиду наличия льготного зубного протезирования в Российской Федерации за счет средств бюджета количество пожилых и старых пациентов, пользующихся съемными зубными протезами, не уменьшается [3, 4], что требует анализа эффективности и оптимизации пользования такими протезами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить характеристику людей, пользующихся съемными зубными протезами, а

также выживаемость последних на основе анализа их обращаемости за реставрацией съемных зубных протезов в стоматологические медицинские организации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе клинического исследования была изучена характеристика пациентов, пользующихся съемными зубными протезами, а также выживаемость последних на основе анализа 127 обращений за ремонтом или реставрацией ортопедических конструкций.

Исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта

2000 г. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного клинического исследования было установлено, что из 127 съемных зубных протезов, доставленных в стоматологические медицинские организации для их ремонта или реставрации, было 39 (30,71%) полных съемных акриловых зубных протезов и 88 (69,29%) частичных съемных акриловых зубных протезов, которыми пользовались 28 (22,05%) мужчин и 99 (77,95%) женщин среднего, пожилого и старческого возраста.

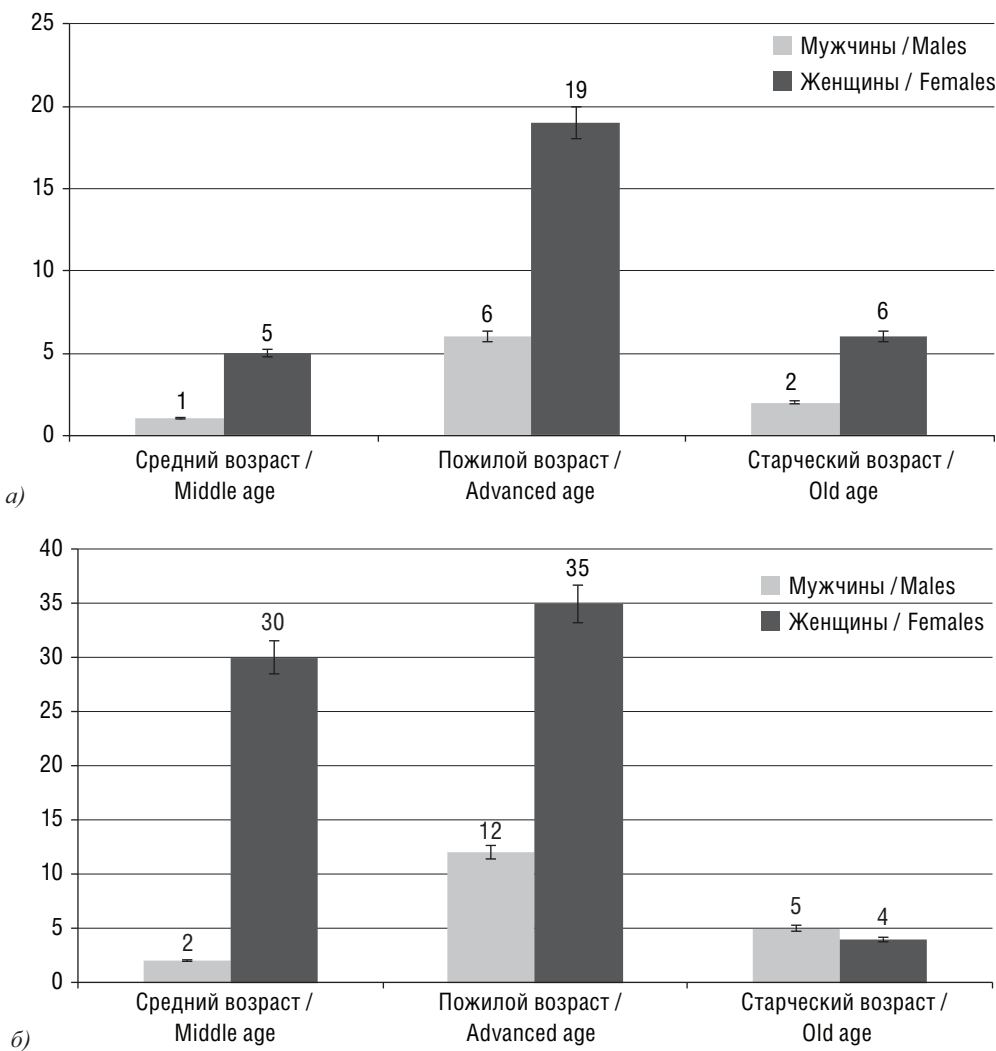


Рис. 1. Распределение пациентов, пользующихся полными (а) и частичными (б) съемными акриловыми зубными протезами, с учетом возраста и пола, человек

Fig. 1. Distribution of patients using full (a) and partial (b) removable acrylic dentures with regard to age and gender, people

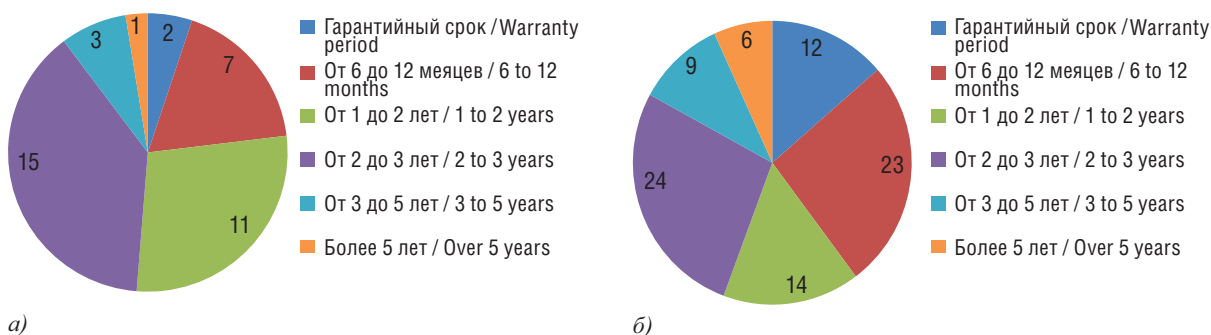


Рис. 2. Сроки пользования полными (а) и частичными (б) съемными зубными протезами на момент необходимости их ремонта или реставрации, человек

Fig. 2. Time of use of full (a) and partial (b) removable dentures at the time of need for repair or restoration, man

Среди пользователей полных съемных зубных протезов было 30 (76,92%) женщин и 9 (23,08%) мужчин, а среди пользователей частичных съемных зубных протезов было 19 (21,59%) мужчин и 69 (78,41%) женщин. На рисунке 1 представлено распределение пациентов, пользующихся полными и частичными съемными акриловыми зубными протезами, с учетом возраста и пола. Чаше для ремонта и реставрации полные и частичные съемные акриловые зубные протезы в стоматологические медицинские организации сдавали женщины ($p < 0,001$).

Характеризуя причину ремонта полных съемных зубных протезов, следует отметить, что в 21 (53,85%) случае необходимо было устранить трещину в базисе съемного протеза, а в 18 (46,15%) случаях — перелом съемного зубного протеза. Анализ причин ремонта и реставрации частичных съемных протезов показал, что в 42 (47,73%) случаях это были трещины базиса протезов, в 12 (13,64%) случаях — перелом частичного съемного протеза, а в 34 (38,63%) случаях требовалось приварить к базису протеза искусственные зубы в связи с удалением у пациентов естественных зубов.

На рисунке 2 представлены сроки пользования съемными зубными протезами с учетом необходимости их ремонта или реставрации. Интересно отметить, что в гарантийные сроки пользования полными и частичными съемными зубными протезами (до 6 месяцев с момента начала пользования пациентом протезом) в медицинскую организацию для ремонта и реставрации принесли 14 (11,02%) съемных зубных протезов из числа исследованных, в частности 2 (5,13%) полных и 12 (13,64%) частичных. В сроки от 6 месяцев до 1 года ремонту подлежали 7 (17,95%) полных и 23 (26,14%) частичных съемных зубных

протеза. При использовании съемными зубными протезами от 1 до 2 лет ремонт был необходим для 11 (28,21%) полных, а также для 14 (15,91%) частичных протезов. В сроки пользования от 2 до 3 лет в ремонте нуждались 15 (38,46%) полных и 24 (27,27%) частичных съемных протеза. В сроки от 3 до 5 лет в ремонте и реставрации нуждались, соответственно, 3 (7,69%) полных съемных зубных протеза и 9 (10,23%) частичных, а в сроки более 5 лет — 1 (2,56%) полный и 6 (6,81%) частичных съемных зубных протезов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое исследование показало, что уже в гарантийные сроки пользования съемными зубными протезами 11,02% из них требуют ремонта или реставрации (приварки искусственного зуба к съемному протезу), что, очевидно, связано с погрешностями подготовительных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий перед зубным протезированием. У пациентов, пользующихся полными съемными зубными протезами, трещины и переломы базисов протезов возникали из-за их балансирования на тканях протезного ложа, которое обуславливалось выраженной атрофией костной ткани альвеолярных отростков (частей) челюстей вследствие раннего начала зубного протезирования после удаления большого количества естественных зубов. Аналогичные причины трещин и переломов были у пациентов, пользующихся частичными съемными зубными протезами. Причинами реставрации частичных съемных протезов (приваривание к протезу искусственных зубов) являлись дефекты санационных мероприятий на этапе подготовки пациентов к протезированию зубов, а именно, сохранение зубов

с хроническими периапикальными воспалительными процессами, а также подвижных зубов при воспалительной (хронический генерализованный пародонтит) или дистрофической (пародонтоз) патологии пародонта. Очевидно, эти дефекты лечебно-диагностической работы в клинической деятельности врачей — стоматологов-ортопедов должны выявляться в рамках внутреннего контроля качества оказываемой пациентам ортопедической стоматологической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что среди людей, пользующихся полными и/или частичными съемными акриловыми зубными протезами, имеются пациенты не только старших возрастных групп (пожилой и старческий возраст), но и среднего возраста. Это свидетельствует, что съемные акриловые протезы в настоящее время широко распространены и еще пользуются большим спросом у потребителей. При этом уже более чем в 11% случаев ремонт и реставрация таких протезов необходимы в гарантийные сроки или в ближайшие 2 года от момента начала пользования съемными зубными протезами (43,31% случаев). Причиной ремонта или реставрации обычно являются дефекты подготовительного этапа перед протезированием, а именно раннее начало зубного протезирования после удаления большого количества естественных зубов, а также сохранение зубов с хроническими периапикальными и пародонтальными очагами одонтогенной инфекции. Улучшить качество подготовки пациентов к протезированию съемными зубными протезами, а также уменьшить количество ремонтов и реставраций таких протезов в гарантийные сроки пользования ими возможно путем улучшения внутреннего контроля качества ортопедической стоматологической помощи, в чем большая роль отводится заведующим отделениями ортопедической стоматологии и заместителям главных врачей по медицинской части стоматологических медицинских организаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфлик-

тов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Амро А., Тытюк 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. Иорданишвили А.К., Веретенко Е.В., Лобейко В.В. и др. Влияние метода фиксации полных съемных протезов на эффективность пользования и психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста. Институт стоматологии. 2014;4(65):28–35.
4. Иорданишвили А.К., Керимханов К.А. Съемные зубные протезы: пути улучшения пользования. СПб.: Человек; 2022.
5. Музыкин М.И., Иорданишвили А.К., Балин Д.В. Выживаемость скуловых и корневых дентальных имплантатов: пятилетнее наблюдение. Российский вестник дентальной имплантации. 2020;3-4(49-50):60–69.
6. Ткачева О.Н., Трезубов В.Н., Фролова Е.В. и др. Современные аналогово-цифровые методы и технологии медико-социальной реабилитации в гериатрической стоматологии. СПб.: Человек; 2023.
7. Трезубов В.Н., Розов Р.А. Декомпенсированный зубной ряд (философский этюд). Пародонтология. 2020;25(2):134–139. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-134-139.
8. 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. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300362.
9. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005;83(9):644.
-
- ## REFERENCES
-
1. Amro A., Tytyuk S.Y., Iordanishvili A.K. Dental implantology and geriatrics: the state of the issue. *Rossiiskij vestnik dental'noj implantacii*. 2023;4(62):69–75. (In Russian).
 2. Komarov F.I., Shevchenko Y.L., Iordanishvili A.K. Longevity: remarks to the pathology of teeth and periodontium. *Periodontologiya*. 2017;1(82):13–15. (In Russian).
 3. Iordanishvili A.K., Veretenko E.V., Lobeiko V.V. i dr. Influence of the method of fixation of complete removable prostheses on the efficiency of use and psychophysiologic status of elderly and senile people. *Institut stomatologii*. 2014;4(65):28–35. (In Russian).
 4. Iordanishvili A.K., Kerimkhanov K.A. Removable dental prostheses: ways to improve utilization. Saint Petersburg: Chelovek; 2022. (In Russian).
 5. Muzykin M.I., Iordanishvili A.K., Balin D.V. Survival rate of zygomatic and root dental implants: a five-year observation. *Rossiiskij vestnik dental'noj implantacii*. 2020;3-4(49-50):60–69. (In Russian).
 6. Tkacheva O.N., Trezubov V.N., Frolova E.V. i dr. Modern analog-digital methods and technologies of medical and social rehabilitation in geriatric stomatology. Saint Petersburg: Chelovek; 2023. (In Russian).
 7. Trezubov V.N., Rozov R.A. Decompensated dentition (philosophical etude). *Periodontologiya*. 2020;25(2): 134–139. (In Russian). DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-134-139.
 8. 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. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300362.
 9. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005;83(9):644.

УДК 616.14-06-005.6/.755+614.8.027.1-084
DOI: 10.56871/UTJ.2025.75.66.010

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРЕДИКТОРОВ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

© Андрей Сергеевич Галенко¹, Алексей Романович Кацына¹,
Адель Александровна Казанская², Наталия Олеговна Васина¹

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

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

Для цитирования: Галенко А.С., Кацына А.Р., Казанская А.А., Васина Н.О. Выявление факторов риска и предикторов венозных тромбоэмболических осложнений. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):109–120.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.66.010>

Поступила: 03.01.2025

Одобрена: 22.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) остаются одной из наиболее частых причин внутригоспитальной летальности в условиях многопрофильного стационара. **Цель исследования** — изучить частоту ВТЭО в многопрофильном стационаре и выделить наиболее часто встречаемые факторы риска их возникновения у пациентов различного профиля. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни 100 пациентов различного профиля (41 мужчины и 59 женщин, средний возраст 73,84±13,6 года) с нефатальным (тромбоз глубоких вен (ТГВ)) или летальным (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)) ВТЭО, находившихся на стационарном лечении в различных отделениях многопрофильного стационара за период с мая по октябрь 2023 года. **Результаты исследования.** 16 пациентов (16%) вообще не получали специфической терапии, направленной на коррекцию гемореологических показателей, 8 (8%) пациентам была назначена только антиагрегантная терапия, 76 (76%) пациентов получали антикоагулянтную терапию. Немедикаментозная профилактика тромбозов проводилась в 6% случаев (6 пациентов). Анализ комбинированной терапии показал, что антикоагулянты + эластическую компрессию вен нижних конечностей получали 6 (6%), антиагреганты + антикоагулянты получали 20 (20%), а двойную дезагрегантную (аспирин + клопидогрел) получали 6 (6%) пациентов. Для больных с диагнозом ТЭЛА характерно наличие большего количества факторов риска ВТЭО, чем у пациентов с ТГВ ($U=146$; $p=0,00152$). Согласно полученным данным, наиболее высокий риск ТЭЛА выявлен у пациентов с активным раком ($OR=2,86$, $RR=1,07$, $p<0,05$), отеками нижней конечности на всем протяжении ($OR=1,22$, $RR=1,02$, $p<0,05$), отеками голени с увеличением окружности конечности более чем на 3 см ($OR=7,17$, $RR=1,14$, $p<0,05$), отеками с ямкой на больной ноге ($OR=7,49$, $RR=1,14$, $p<0,05$), а также с неварикозным расширением коллатеральных подкожных вен ($OR=5,87$, $RR=1,17$, $p<0,05$). **Заключение.** Результаты проведенного исследования показали высокую значимость имеющихся у пациентов факторов риска ВТЭО в развитии ТГВ/ТЭЛА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, факторы риска, тромбопрофилактика

IDENTIFICATION OF RISK FACTORS AND PREDICTORS OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

© Andrey S. Galenko¹, Aleksey R. Katsyna¹, Adel' A. Kazanskaja², Natalia O. Vasina¹

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

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

Contact information: Andrey S. Galenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: asgalenko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413> SPIN: 7727-2542

For citation: Galenko AS, Katsyna AR, Kazanskaja AA, Vasina NO. Identification of risk factors and predictors of venous thromboembolic complications. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):109–120.

DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.66.010>

Received: 03.01.2025

Revised: 22.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. Venous thromboembolic complications (VTC) remain one of the most important causes in-hospital mortality at a multidisciplinary hospital. **The aim of the study.** To study the incidence of VTC at a multidisciplinary hospital and to identify the most important VTC risk factors in patients with different pathologies. **Material and methods.** Case histories of 100 patients (41 men and 59 women, mean age 73.84 ± 13.6 years) with non-fatal (deep vein thrombosis (DVT)) or fatal (pulmonary embolism (PE)) VTC, who had been hospitalized in different departments of the multidisciplinary hospital in period since May to October 2023, were analyzed. The risk factors of VTC, antithrombotic therapy and non-pharmacological prophylaxis of VTC were analyzed. **Results of the study.** 16 patients (16%) did not receive specific antithrombotic therapy at all, 8 (8%) patients taken antiaggregant therapy only, and 76 (76%) patients received anticoagulant therapy. Non-pharmacological prophylaxis of thrombosis was performed in 6% (6 patients). The analysis of combined therapy showed that anticoagulants + elastic compression of lower limb veins was received by 6 (6%), antiaggregants + anticoagulants was received by 20 (20%), and dual disaggregant (aspirin + clopidogrel) was received by 6 (6%) patients. Patients diagnosed with PE were characterized by the presence of more VTC risk factors ($U=146$; $p=0.00152$). According to the findings, the highest risk of PE was found in patients with active cancer ($OR=2.86$, $RR=1.07$, $p<0.05$), lower extremity edema throughout ($OR=1.22$, $RR=1.02$, $p<0.05$), tibial edema with an increase in limb circumference of more than 3 cm ($OR=7.17$, $RR=1.14$, $p<0.05$), edema with a fossa on the opposite leg ($OR=7.49$, $RR=1.14$, $p<0.05$), and non-varicose dilatation of collateral saphenous veins ($OR=5.87$, $RR=1.17$, $p<0.05$). **Conclusion.** The results of the study demonstrated a high significance of VTC risk factors in DVT/PE in patients.

KEYWORDS: venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, risk factors, thromboprophylaxis

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) являются значимой мультидисциплинарной проблемой в медицине и способны привести к существенному увеличению инвалидизации и смертности среди пациентов [1–10]. ВТЭО — собирательное понятие, включающее тромбоз поверхностных и глубоких вен, а также тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА) [10]. Несмотря на наличие эффективных методов профилактики и лечения, ВТЭО остаются значимой причиной госпитализации и смертности в различных регионах мира, включая Российскую Федерацию [1–14]. Согласно данным статистики, заболеваемость ТЭЛА в США составляет от 60 до 120 на 100 000 человек в год, смертность от ТЭЛА достигает от 60 000 до 100 000 па-

циентов в год [12]. Из анализируемых статистических отчетов и протоколов аутопсий известно, что летальность от ТЭЛА за 9 лет составила от 0,05 до 0,1%, в среднем — 0,08% или 6,0% в структуре общей летальности [13–20]. По данным ряда исследований, среди пациентов, госпитализированных по поводу впервые возникшего синкопального состояния, ТЭЛА диагностируется в 17,6% случаев [15]. В Российской Федерации ежегодная заболеваемость тромбозом глубоких вен (ТГВ) составляет ~80 тыс. случаев, в то время как распространенность ТЭЛА — 35–40 случаев на 100 тыс. населения, показатели 30-дневной смертности от легочной тромбозомболии при ТГВ достигают 6,0%. Следует отметить, что около 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА, в течение 5 лет умирают от тяжелой хронической тромбозомболиче-

ской легочной гипертензии (ХТЛГ) [15]. По данным отечественных исследований, при аутопсийном исследовании ТЭЛА верифицируется в 14% случаев, при этом отмечена низкая прижизненная диагностика ТЭЛА (менее 10%) [15, 16]. ТЭЛА выступает в качестве наиболее частой причины расхождения диагнозов и составляет >15% летальных осложнений [15, 16]. Несмотря на относительную изученность проблемы ВТЭО, все еще сохраняется ряд нерешенных проблем и актуальных вопросов в связи с недостатком данных об истинной частоте встречаемости и факторах риска ВТЭО среди пациентов в различных регионах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту ВТЭО в многопрофильном стационаре и выделить наиболее значимые факторы риска их возникновения у пациентов различного профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводилось одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Проанализированы истории болезни 100 пациентов различного профиля (41 мужчина и 59 женщин, средний возраст $73,84 \pm 13,6$ года) с нефатальным (ТГВ) или летальным (ТЭЛА) ВТЭО, поступивших в ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница» (г. Великий Новгород) за период с мая по октябрь 2023 года. При этом 37 пациентов (37%) были госпитализированы в терапевтическое отделение, 32 пациента (32%) — в неврологическое, 17 пациентов (17%) — в кардиологическое отделение, 10 пациентов (10%) — в хирургическое отделение и 4 пациента (4%) — в отделение гнойной хирургии.

Проанализированы следующие данные: пол, возраст, наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя или наркотических средств), наличие сопутствующих заболеваний, принимаемые лекарственные препараты, наследственный анамнез, установленные ранее диагнозы и проводимая врачебная тактика. У всех пациентов было оценено наличие следующих известных факторов риска ВТЭО:

- 1) активный рак (в настоящее время проводится специфическая терапия или проводилась в предшествующие 6 месяцев, или проводится паллиативное лечение);

- 2) имеющийся паралич, парез или недавняя иммобилизация нижних конечностей с помощью гипса;
- 3) недавний постельный режим в течение 3 дней и более или большая операция под регионарной или общей анестезией за последние 12 недель;
- 4) локальная болезненность по ходу глубоких вен нижних конечностей;
- 5) отек всей нижней конечности на протяжении;
- 6) отек голени с увеличением окружности на 3 см и более по сравнению с контралатеральной конечностью;
- 7) отек с ямкой на больной ноге; расширение коллатеральных подкожных вен (неварикозное);
- 8) ранее перенесенный ТГВ;
- 9) альтернативный диагноз столь же или более вероятен, как и ТГВ.

Кроме того, анализ факторов риска возникновения ВТЭО проведен с использованием критериев Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology — ESC), шкалы Уэллса (Wells) для определения вероятности ТЭЛА и ТГВ, шкалы Женева (Geneva) для определения вероятности ТЭЛА; шкалы Каприни (Caprini) для определения вероятности ВТЭО. Изучалось наличие связи между возрастом пациентов, имеющимися факторами риска ВТЭО в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, применяемой антитромботической терапией и немедикаментозной профилактикой тромбозов.

Статистическая обработка данных проведена в программном пакете STATISTICA 12.0. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение, минимальное и максимальное значение, а при анализе качественных переменных — частота и доля (в %) от общего числа. Ряд полученных данных был представлен в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднеквадратичное отклонение, которое описывает характерный разброс величины. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи непараметрических критериев Манна–Уитни (для сравнения независимых групп), коэффициента корреляции

Пирсона и отношения шансов (OR) с использованием пакета статистических программ STATISTICA 12.0 для Windows. Также с помощью STATISTICA 12.0 рассчитывались точные величины соответствующей доверительной вероятности (p), достоверные различия средних арифметических.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе проводимой антитромботической терапии выявлено, что 16 пациентов (16%) не получали специфической гемореологической терапии, 8 (8%) пациентам была назначена исключительно антиагрегантная терапия, 76 (76%) пациентов принимали различные антикоагулянты. Немедикаментозная профилактика тромбозов проводилась только у 6 пациентов (6%). Анализ комбинированной терапии показал, что антикоагулянты + эластическую компрессию вен нижних конечностей получали 6 (6%), антиагреганты + антикоагулянты получали 20 (20%), а двойную дезагрегантную (аспирин + клопидогрел) получали 6 (6%) пациентов.

Установлено, что пациенты, вообще не получавшие тромбопрофилактической терапии ВТЭО, выявлены только в подгруппе с установленным диагнозом ТЭЛА, в то время как в подгруппе пациентов с ТГВ все обследованные получали необходимое лечение. Более подробно анализ проводимой терапии приведен в таблице 1.

При анализе риска возникновения ТГВ и ТЭЛА и различий в показателях используемых оценочных шкал между группой пациентов с летальным исходом ВТЭО и выживших пациентов получены неоднозначные данные. При проведении сравнительного анализа не выявлено статистически значимых различий между данными подгруппами пациентов по шкале Уэллса (вероятность ТГВ) и критериям ESC (p >0,05). При анализе риска возникновения ТЭЛА у пациентов с имеющимися факторами риска по шкале Каприни не выявлено достоверных различий среди пациентов с диагнозом ТЭЛА с летальным исходом и обследованных, перенесших ТГВ (p >0,05). Полученные значимые различия по шкалам Уэллса и Женева (p=0,007 и p=0,024 соответственно)

Таблица 1

Терапия, принимаемая пациентами с ВТЭО (n=100)

Table 1

Therapies taken by patients with VTC (n=100)

Принимаемая группа препаратов / Treatment	Число пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)
Без лечения / Without treatment	16 (16)
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) / Antiaggregants (acetylsalicylic acid)	23 (23)
Антиагреганты (клопидогрел) / Antiaggregants (Clopidogrel)	11 (11)
Антикоагулянты (нефракционированный гепарин) / Anticoagulants (Heparin)	62 (62)
Антикоагулянты (апиксабан) / Anticoagulants (Apixaban)	2 (2)
Антикоагулянты (ривароксабан) / Anticoagulants (Rivaroxaban)	7 (7)
Антикоагулянты (эноксапарин натрия) / Anticoagulants (Enoxaparin sodium)	3 (3)
Антикоагулянты (надропарин кальция) / Anticoagulants (Nadroparin calcium)	7 (7)
Антикоагулянты (парнапарин натрия) / Anticoagulants (Parnaparin sodium)	1 (1)
Немедикаментозная профилактика (эластическая компрессия вен нижних конечностей) / Non-pharmacological prophylaxis (elastic compression of lower limbs veins)	6 (6)
Комбинированная терапия (антикоагулянты + эластическая компрессия вен нижних конечностей) / Combined therapy (anticoagulants + elastic compression of lower limbs veins)	6 (6)
Комбинированная терапия (антиагреганты + антикоагулянты) / Combined therapy (antiaggregants + anticoagulants)	20 (20)
Двойная дезагрегантная терапия (аспирин + клопидогрель) / Dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid + Clopidogrel)	6 (6)

представляются весьма неоднозначными и требуют более детального изучения на большей выборке пациентов. Подробнее результаты сравнительного анализа приведены в таблице 2.

При сравнительном анализе имеющихся у пациентов факторов риска получены статистически значимые различия между пациентами, умершими от ТЭЛА, и обследованными, перенесшими ТГВ ($U=146$; $p=0,00152$). Следует отметить, что для пациентов с диагнозом ТЭЛА характерно наличие большего количества факторов риска ВТЭО. Более подробно сравнительный анализ представлен на рисунке 1.

Оценка взаимосвязи между имеющимися у пациентов факторами риска ВТЭО и баллами по шкале Уэллса для определения риска ТЭЛА показала наличие прямой слабой корреляционной связи (коэффициент корреляции $R=0,11166$) (рис. 2).

Оценка взаимосвязи между имеющимися у пациентов факторами риска ВТЭО и баллами по шкале Женева для определения риска

ТЭЛА показала наличие прямой корреляционной связи средней силы (коэффициент корреляции $R=0,37762$) (рис. 3).

Всем обследуемым пациентам были проведены оценки и анализ рисков развития ТЭЛА посредством оценки соотношения шансов и относительного риска. Согласно полученным данным, наиболее высокий риск ТЭЛА у пациентов с активным раком ($OR=2,86$, $RR=1,07$, $p<0,05$), отеками нижней конечности на всем протяжении ($OR=1,22$, $RR=1,02$, $p<0,05$), отеками голени с увеличением окружности более чем на 3 см ($OR=7,17$, $RR=1,14$, $p<0,05$), отеками с ямкой на больной ноге ($OR=7,49$, $RR=1,14$, $p<0,05$), а также с неварикозным расширением коллатеральных подкожных вен ($OR=5,87$, $RR=1,17$, $p<0,05$). Более подробно результаты анализа приведены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты согласуются с данными, полученными в части более ранних

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей пациентов, перенесших венозные тромбозмболические осложнения, по результатам использования различных оценочных шкал

Table 2

Comparative analysis of venous thromboembolic complications patients' scores according to the evaluation scales

Показатели риска ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА) / VTC risk indicators (DVT/PE)		Пациенты, перенесшие ТГВ (выжившие) (n=9) / DVT patients (survivors) (n=9)	Пациенты, перенесшие ТЭЛА (летальный исход) (n=91) / PE patients (fatal outcome) (n=91)	Статистическая значимость различий (p, Mann–Whitney test, U, p) / Statistical significance (p, Mann–Whitney test, U, p)
Факторы риска ВТЭО по клиническим рекомендациям ESC / Risk factors for VTC ESC Guidelines	Высокий / High	0,89±0,87	0,47±0,63	U=307,5 , p >0,05
	Умеренный / Moderate	3,33±0,82	3,55±1,34	U=378, p >0,05
	Низкий / Low	3,88±0,73	3,70±1,14	U=379,5, p >0,05
Шкала Уэллса (вероятность ТЭЛА), баллы / Wells score for PE, points		1,56±0,96	0,59±0,72	U=185,5, p=0,007
Шкала Уэллса (вероятность ТГВ), баллы / Wells score for DVT, points		3,00±0,94	3,23±1,70	U=397, p >0,05
Шкала Женева (вероятность ТЭЛА), баллы / Geneva Score for PE, points		2,56±1,26	1,59±0,97	U=221, p=0,024
Шкала Каприни (вероятность ВТЭО), баллы / Caprini Scale for VTC, points		15,56±5,76	12,67±4,62	U=271, p >0,05

Примечание: ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбозмболия легочной артерии.

Note: VTC — venous thromboembolic complications; DVT — deep vein thrombosis; PE — pulmonary embolism.

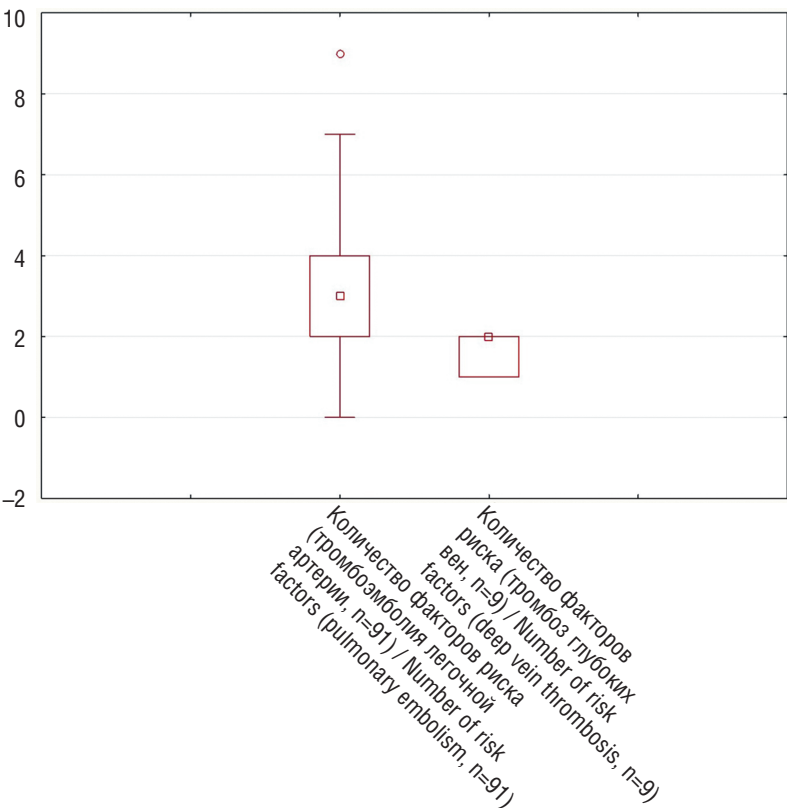


Рис. 1. Сравнительный анализ наличия факторов риска возникновения венозных тромбозомболических осложнений в исследуемых группах пациентов

Fig. 1. Comparative analysis of the prevalence of venous thromboembolic complications risk factors in the studied groups of patients

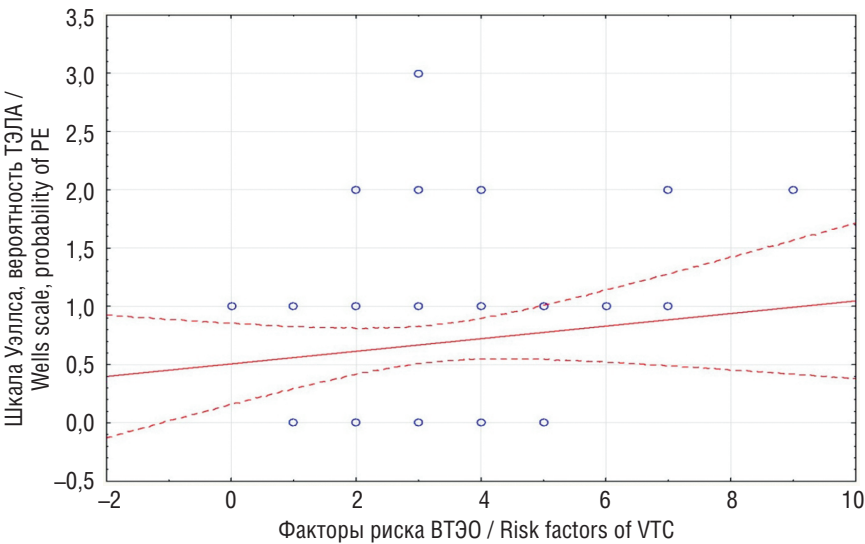


Рис. 2. Взаимосвязь имеющихся у пациентов факторов риска венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) с вероятностью тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) по шкале Уэллса

Fig. 2. Correlation of patients' existing venous thromboembolic complications (VTC) risk factors with the probability of pulmonary embolism (PE) according to the Wells scale

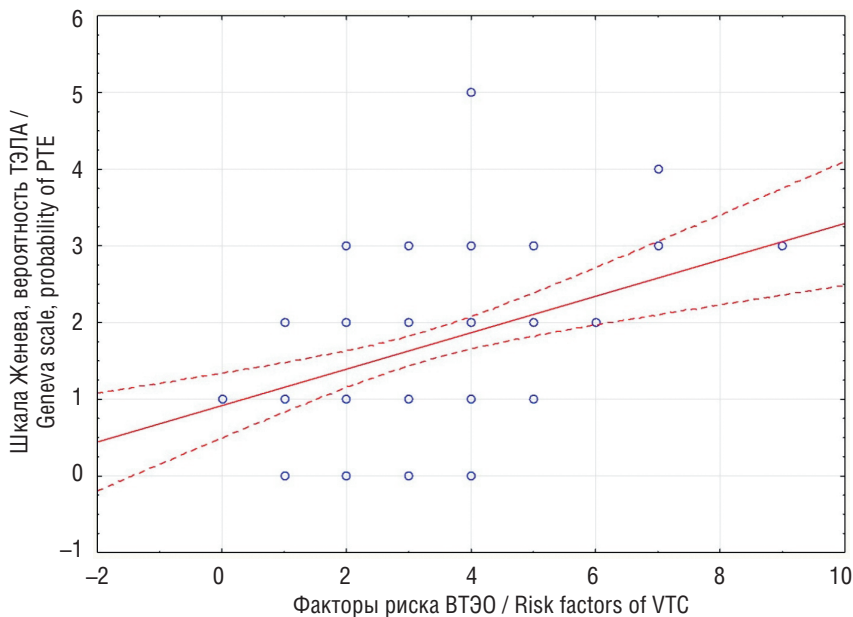


Рис. 3. Взаимосвязь имеющихся у пациентов факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) с баллами по шкале Женева для определения риска тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)
Fig. 3. Correlation of patients' existing venous thromboembolic complications (VTC) risk factors with and scores on the Geneva pulmonary embolism (PE) Risk Scale

Таблица 3

Анализ риска возникновения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов, имеющих факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений

Table 3

Risk analysis of pulmonary embolism occurrence in patients with venous thromboembolic complications risk factors

Факторы риска ВТЭО / Risk factors of VTC	Пациенты, перенесшие ТЭЛА (летальный исход) (n=91), n (%) / PE patients (fatal outcome) (n=91), n (%)	Пациенты, перенесшие ТГВ (выжившие) (n=9), n (%) / DVT patients (survivors) (n=91), n (%)	Отношение шансов (OR); Относительный риск (RR) / Odds Ratio (OR); Relative Risk (RR)	Статистическая значимость различий (p) / Statistical significance of differences (p)
Активный рак (в настоящее время проводится специфическая терапия или проводилась в предшествующие 6 месяцев, или проводится паллиативное лечение) / Active cancer (specific therapy is currently being administered or has been administered in the previous 6 months, or palliative treatment is being administered)	24 (26)	1 (11)	OR=2,86 RR=1,07	p <0,05
Паралич, парез или недавняя иммобилизация нижних конечностей с помощью гипса / Paralysis, paresis or recent immobilization of the lower limbs with plaster cast	11 (12)	7 (78)	OR=0,04 RR=0,63	p >0,05

Окончание табл. 3 / Ending of the table 3

Факторы риска ВТЭО / Risk factors of VTC	Пациенты, перенесшие ТЭЛА (летальный исход) (n=91), n (%) / PE patients (fatal outcome) (n=91), n (%)	Пациенты, перенесшие ТГВ (выжившие) (n=9), n (%) / DVT patients (survivors) (n=91), n (%)	Отношение шансов (OR); Относительный риск (RR) / Odds Ratio (OR); Relative Risk (RR)	Статистическая значимость различий (p) / Statistical significance of differences (p)
Недавний постельный режим в течение 3 дней и более или большая операция под регионарной или общей анестезией за последние 12 недель / Recent bed rest >3 days or major surgery with regional anaesthesia or general anaesthesia in the last 12 weeks	77 (84)	9 (100)	OR=0 RR=0,9	p >0,05
Локальная болезненность по ходу глубоких вен нижних конечностей / Pain on lower-limb deep venous palpation	7 (8)	6 (66)	OR=0,04 RR=0,56	p >0,05
Отек всей нижней конечности на протяжении / Unilateral lower-limb oedema	12 (13)	1 (11)	OR=1,22 RR=1,02	p <0,05
Отек голени с увеличением окружности на 3 см и более по сравнению с контралатеральной конечностью / Swelling of the shin with an increase in circumference of 3 cm or more compared to the contralateral limb	43 (47)	1 (11)	OR=7,17 RR=1,14	p <0,05
Отек с ямкой на больной ноге / Swelling with a fossa on the affected leg	44 (48)	1 (11)	OR=7,49 RR=1,14	p <0,05
Расширение коллатеральных подкожных вен (неварикозное) / Dilation of collateral subcutaneous veins (not varicose)	57 (63)	2 (22)	OR=5,87 RR=1,17	p <0,05
Ранее перенесенный ТГВ / Previous DVT	7 (8)	2 (22)	OR=0,29 RR=0,84	p >0,05
Альтернативный диагноз столь же или более вероятен, как и ТГВ / An alternative diagnosis is as likely or more likely than DVT	9 (10)	1 (11)	OR=0,88 RR=0,99	p >0,05

Примечание: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Note: VTC — venous thromboembolic complications; DVT — deep vein thrombosis; PE — pulmonary embolism.

исследований, и демонстрируют высокую частоту развития ВТЭО, а также наличие определенных диагностических трудностей [2, 4, 7–16]. Данные нашего исследования демонстрируют высокую значимость имеющихся у пациентов известных факторов риска ВТЭО в развитии ТГВ и ТЭЛА и указывают на боль-

шее количество различных факторов риска ВТЭО у пациентов с развитием ТЭЛА.

В настоящее время диагностика ВТЭО все еще остается достаточно сложной задачей, поскольку существует большое количество симптомов, которые наслаиваются на проявления основного заболевания, что в

результате приводит к поздней диагностике и, следовательно, летальному исходу [16, 17, 21–24]. Несмотря на совершенствование современных диагностических методов, даже массивная легочная тромбоэмболия прижизненно диагностируется только в 40–70% случаев [23–25]. Следует отметить, что ТЭЛА с позиций патогенеза относится к осложнениям других заболеваний, следовательно, включается в статистику заболеваемости и смертности населения только при мультикаузальном статистическом анализе диагнозов, что в настоящее время все еще используется достаточно редко [1–10, 25–27].

Проведенное исследование демонстрирует определенную неоднозначность при использовании шкалы Уэллса (вероятность ТЭЛА) и Женева (вероятность ТЭЛА), что требует дальнейшего изучения с более крупной выборкой пациентов. Такие результаты могут быть связаны с относительно небольшим количеством выживших пациентов, а также высокой сложностью выявления имеющихся факторов риска среди представленной выборки пациентов. В проведенном исследовании продемонстрировано влияние на риски развития ТЭЛА таких факторов, как активный рак, отеки нижней конечности на всем протяжении, отеки голени с увеличением окружности более чем на 3 см по сравнению с контралатеральной конечностью, отеки с ямкой на больной ноге, а также неварикозное расширение коллатеральных подкожных вен.

Говоря о лечении, следует отметить низкую частоту использования комбинированных методов тромбопрофилактики (медикаментозных и немедикаментозных). Важно, что не получавшие какой-либо терапии пациенты выявлены только в подгруппе с диагнозом ТЭЛА, и этот факт, наверняка, послужил одной из причин развития фатального осложнения. Полученные данные позволяют предположить недостаточно эффективную диагностику ВТЭО у пациентов, несмотря на выявленные у них факторы риска ВТЭО, а также низкую приверженность пациентов рекомендуемым профилактическим мерам.

В современной клинической практике в диагностике ТЭЛА доступны различные клинико-диагностические инструменты и методики (шкалы, оценка клинической картины, критерии исключения легочной эмболии) [27]. Полученные нами данные демонстрируют эффективность использования шкал в оценке риска возникновения ТГВ и ТЭЛА. В совре-

менной практике обсуждаются также целесообразность тестирования D-димера и роль визуализации для подтверждения диагноза [27]. Современные методы визуализации значительно упростили клиническую диагностику ТЭЛА. Так, с 1998 по 2006 годы показатели прижизненной диагностики ТЭЛА в США возросли практически в два раза, без каких-либо изменений в смертности [24].

Доказано, что прямая пероральная антикоагулянтная терапия является безопасным, эффективным и удобным методом лечения для большинства пациентов с венозными тромбозами, и имеет более низкий риск развития кровотечения, чем терапия антагонистами витамина К [24–28]. В подавляющем большинстве проведенных ранее исследований подтверждена крайне высокая значимость раннего выявления факторов риска и начала профилактической терапии [17, 21–28].

Изучая эффективность прогностических шкал в определении вероятности ТЭЛА, нами получены неоднозначные результаты, требующие дальнейшего исследования. Можно предположить, что определенное влияние в развитии тяжелых ВТЭО, наряду с имеющимися факторами риска, у части пациентов оказали низкая приверженность терапии или полное отсутствие проводимой тромбопрофилактики [2–11, 26–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение ВТЭО в Новгородской области позволило определить необходимость внедрения дополнительных мер профилактики и лечения ВТЭО в регионе. По данным проведенного исследования выявлены и систематизированы факторы риска ВТЭО, которые могут быть использованы для сравнения с данными из других регионов, разработки рекомендаций по улучшению качества медицинской помощи пациентам с ВТЭО.

В настоящее время ВТЭО являются серьезной клинической проблемой, в первую очередь, связанной с высокой смертностью, а также сложностями с прижизненной диагностикой.

Максимально раннее выявление, медицинская настороженность в отношении имеющихся у пациентов факторов риска, а также проведение комбинированной тромбопрофилактики позволят в значительной степени снизить риски развития тяжелых осложнений и сохранить жизнь пациенту.

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 или их законных представителей на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. The authors obtained written consent from patients or their legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karasavvidis T., Bouris V., Xiang W. et al. Prophylaxis for Venous Thromboembolic Events in Elective Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *Current Pharmaceutical Design*. 2022;28(10):771–777. DOI: 10.2174/138161282866220418090928.
2. Lyman G.H., Carrier M., Ay C. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood advances*. 2021;5(4):927–974. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
3. Kearon C., Kahn S.R. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(5):317–325. DOI: 10.1182/blood.2019002364.
4. Blitzer R.R., Eisenstein S. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Strategies for Prevention and Management. *The Surgical clinics of North America*. 2021;101(5):925–938. DOI: 10.1016/j.suc.2021.06.015.
5. Schneck M.J. Neurologic complications of venous thromboembolism. *Handbook of clinical neurology*. 2021;177:261–267. DOI: 10.1016/B978-0-12-819814-8.00017-2.
6. Джигоева О.Н., Орлова А.А., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Венозные тромбозмболические осложнения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и особенности медикаментозного лечения. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):129–134. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201358.
7. Eisele A., Seystahl K., Rushing E.J. et al. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. *European journal of neurology*. 2022;29(8):2386–2397. DOI: 10.1111/ene.15404.
8. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(10):1181–1201. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0047.
9. Лебедев Н.Н., Бабицкий А.А., Шихметов А.Н., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152.
10. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152.
11. Уланова Н.Д., Починка И.Г. Распространенность развития венозных тромбозмболических осложнений у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(S7):37–38.
12. Freund Y., Cohen-Aubart F., Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022;328(13):1336–1345. DOI: 10.1001/jama.2022.16815.
13. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Клинические проявления и диагностика тромбозмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные регионального сосудистого центра Рязанской области). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(1):51–62.
14. Гуляев Н.И., Галенко А.С., Хасанова Н.А. Антикоагулянтная терапия рак-ассоциированного тромбоза (обзор литературы). *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2022;5(2):39–44. DOI: 10.34852/GM3CVKG.2022.67.93.008.
15. Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6:103–108. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.

16. Верткин А.Л., Грищанчук А.М. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат. *Архив внутренней медицины*. 2014;1:33–39. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39.
17. Макарова Н.В., Бусалаева Е.И., Туйзарова И.А., Визе-Хрипунова М.А. Сложности диагностики тромбоэмболии легочной артерии в клинической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;3:35–42.
18. Сизов А.В., Воробьева Е.Е. Тромбоз ветвей легочной артерии у больной с генетической формой тромбофилии. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;4(1):44–49. DOI: 10.56871/2662.2022.29.14.006.
19. Верлов Н.А., Трашков А.П., Пахомова М.А., Хайцев Н.В., Малышев Е.И. Биомоделирование ангиогенеза. *Педиатр*. 2016;7(2):127–134. DOI: 10.17816/PED72127-134.
20. Lopatina T., Bruno S., Porta M. et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Communication and Signaling*. 2014;12(1):26. DOI: 10.1186/1478-811X-12-26. EDN: SKRQBH.
21. Блинова В.В., Богданова Т.М., Семенова В.А., Вологина А.П. Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с постоянной электрокардиостимуляцией: трудности диагностики. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;1. DOI: 10.17513/spno.29580.
22. Тарасова Л.В., Дмитриева О.В., Бусалаева Е.И., Васильева Н.П. Тромбоэмболия легочной артерии как раннее проявление злокачественного новообразования поджелудочной железы. *Терапия*. 2020;4:160–167.
23. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European heart journal*. 2018;39:4208–4218.
24. Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Саидова М.А., Шахматова О.О., Явелов И.С. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:44–77. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
25. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020;41:543–603.
26. Дмитриева О.В., Бусалаева Е.И., Васильева Н.П. Тромбоэмболия легочной артерии в реальной клинической практике. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;4:17–26.
27. Doherty S. Pulmonary embolism: An update. *Australian family physician*. 2017;46(11):816–820.
28. Duffett L., Castellucci L.A., Forgie M.A. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020;370:m2177. DOI: 10.1136/bmj.m2177.

REFERENCES

1. Karasavvidis T., Bouris V., Xiang W. et al. Prophylaxis for Venous Thromboembolic Events in Elective Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *Current Pharmaceutical Design*. 2022;28(10):771–777. DOI: 10.2174/1381612828666220418090928.
2. Lyman G.H., Carrier M., Ay C. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood advances*. 2021;5(4):927–974. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
3. Kearon C., Kahn S.R. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(5):317–325. DOI: 10.1182/blood.2019002364.
4. Blitzer R.R., Eisenstein S. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Strategies for Prevention and Management. *The Surgical clinics of North America*. 2021;101(5):925–938. DOI: 10.1016/j.suc.2021.06.015.
5. Schneck M.J. Neurologic complications of venous thromboembolism. *Handbook of clinical neurology*. 2021;177:261–267. DOI: 10.1016/B978-0-12-819814-8.00017-2.
6. Dzhioeva O.N., Orlova A.A., Rogozhkina E.A., Drapkina O.M. Venous thromboembolic complications in patients with chronic kidney disease: prevalence and features of drug treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):129–134. (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201358.
7. Eisele A., Seystahl K., Rushing E.J. et al. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. *European journal of neurology*. 2022;29(8):2386–2397. DOI: 10.1111/ene.15404.
8. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(10):1181–1201. DOI: 10.6004/jncn.2021.0047.
9. Lebedev N.N., Babickij A.A., Shihmetov A.N. et al. Modern approaches and unresolved issues of venous thromboembolic complications prevention during surgical interventions. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2023;18(1):126–133. (In Russian).
10. Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Iljuhin E.A. i dr. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein

- Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Flebologija*. 2023;17(3):152–296. (In Russian). DOI: 10.17116/flebo202317031152.
11. Ulanova N.D., Pochinka I.G. Prevalence of venous thromboembolic complications in patients with acute cerebral circulatory failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(S7):37–38. (In Russian).
 12. Freund Y., Cohen-Aubart F., Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022;328(13):1336–1345. DOI: 10.1001/jama.2022.16815.
 13. Jakushin S.S., Nikulina N.N., Terehovskaja J.V. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary embolism in routine clinical practice (data from the regional vascular center of the Ryazan region). *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2022;30(1):51–62. (In Russian).
 14. Gulyaev N.I., Galenko A.S., Khasanova N.A. Anticoagulant therapy of cancer-associated venous thromboembolism (Review). *Gospital'naja medicina: nauka i praktika*. 2022;5(2):39–44. (In Russian). DOI: 10.34852/GM3CVKG.2022.67.93.008.
 15. Nikulina N.N., Terehovskaya Yu.V. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6:103–108. (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
 16. Vertkin A.L., Gricanchuk A.M. Pulmonary embolism: the silent epidemic. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;1:33–39. (In Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39.
 17. Makarova N.V., Busalaeva E.I., Tujzarova I.A., Vize-Khripunova M.A. Difficulties in diagnosing of pulmonary embolism in clinical practice. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022;3:35–42. (In Russian).
 18. Sizov A.V., Vorob'eva E.E. New forms of arterial thrombosis in patient S. thrombocytes of the pulmonary genetic branch. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022;4(1):44–49. (In Russian). DOI: 10.56871/2662.2022.29.14.006.
 19. Verlov N.A., Trashkov A.P., Pahomova M.A., Hajcev N.V., Malyshev E.I. Biomodelling Angiogenesis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2):127–134. (In Russian). DOI: 10.17816/PED72127-134.
 20. Lopatina T., Bruno S., Porta M. et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Communication and Signaling*. 2014;12(1):26. DOI: 10.1186/1478-811X-12-26. EDN: SKRQBH.
 21. Blinova V.V., Bogdanova T.M., Semenova V.A., Vologina A.P. Pulmonary embolism in permanent pacemaker patients: diagnostic difficulties. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020(1). (In Russian)
 22. Tarasova L.V., Dimitrieva O.V., Busalaeva E.I., Vasilieva N.P. Pulmonary embolism as early manifestation of malignant neoplasm of the pancreas. *Therapy*. 2020;4:160–167. (In Russian). DOI: 10.18565/therapy.2020.4.160-167.
 23. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal*. 2018;39:4208–4218.
 24. Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M. i dr. Diagnosis and management of pulmonary embolism Eurasian Association of Cardiology (EAC) clinical practice guidelines. *Eurasian Heart Journal*. 2021;1:44–77. (In Russian). DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
 25. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020;41:543–603.
 26. Dimitrieva O.V., Busalaeva E.I., Vasilieva N.P. Pulmonary embolism in real clinical practice. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020;4:17–26. (In Russian).
 27. Doherty S. Pulmonary embolism: An update. *Australian family physician*. 2017;46(11):816–820.
 28. Duffett L., Castellucci L.A., Forgie M.A. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020;370:m2177. DOI: 10.1136/bmj.m2177.

УДК 616.329-002+615.243.4+611.31+616.31
DOI: 10.56871/UTJ.2025.75.30.011

ИЗМЕНЕНИЯ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

© Ирина Анатольевна Горбачева¹, Юлия Анатольевна Сычева¹,
Наталья Владимировна Барышникова¹, Мария Владимировна Титова²,
Анастасия Николаевна Радченко²

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

² Клиническая больница Святителя Луки. 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, Российская Федерация

Контактная информация: Юлия Анатольевна Сычева — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: Sichova66@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>
SPIN: 8760-9842

Для цитирования: Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Барышникова Н.В., Титова М.В., Радченко А.Н. Изменения в ротовой полости при применении ингибиторов протонной помпы. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):121–129. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.30.011>

Поступила: 27.11.2024

Одобрена: 26.02.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. В современной медицине прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является одним из самых эффективных методов лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В последние годы появилось мнение, что ИПП негативно влияют на микробиом желудочно-кишечного тракта, а также на микробиоту слюны. Влияние ИПП у пациентов с ГЭРБ на состояние полости рта и развитие стоматологических заболеваний требуют дальнейшего изучения. **Цель работы** — установить влияние препаратов группы ингибиторов протонной помпы на состояние ротовой полости и стоматологическое здоровье пациентов в зависимости от продолжительности применения препаратов. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 68 человек, имеющих подтвержденный диагноз ГЭРБ (средний возраст 39±8). Все пациенты получали ИПП в течение четырех недель. Гастроэнтерологическое обследование больных проводилось в соответствии с общепринятыми клиническими стандартами. Для выяснения стоматологического статуса проводилось обследование полости рта пациентов с определением уровней гигиенических и пародонтальных индексов, которые оценивали до и после курса лечения ИПП. Среди всех больных с ГЭРБ до и после лечения был проведен опрос Oral Health Impact Profile (OHIP-14) для оценки у пациентов стоматологического здоровья и анкетирование выполнения правил гигиены ротовой полости. **Результаты.** В ходе исследования у пациентов с ГЭРБ была выявлена плохая гигиена полости рта и повышенные показатели пародонтальных индексов, которые соответствовали средней степени развития пародонтита. Несмотря на купирование гастроэнтерологических жалоб на фоне приема ИПП, стоматологический статус не менялся и стоматологические показатели оставались высокими, что доказывало негативное влияние ИПП на полость рта. **Выводы.** В ходе исследования нам удалось доказать, что ГЭРБ до и на фоне лечения ИПП остается отягощающим фактором развития стоматологических заболеваний. Лечение таких пациентов должно быть комплексным — у гастроэнтерологов и стоматологов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, ротовая полость, заболевания пародонта

ORAL CAVITY CHANGES WITH PROTON PUMP INHIBITORS

© Irina A. Gorbacheva¹, Yulia A. Sycheva¹, Natalia V. Baryshnikova¹,
Maria V. Titova², Anastasia N. Radchenko²

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

² Clinical Hospital of St. Luke. 46 Chugunnaya str., Saint Petersburg 195009 Russian Federation

Contact information: Yulia A. Sycheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry. E-mail: Sichova66@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937> SPIN: 8760-9842

For citation: Gorbacheva IA, Sycheva YuA, Baryshnikova NV, Titova MV, Radchenko AN. Oral cavity changes with proton pump inhibitors. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):121–129. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.30.011>

Received: 27.11.2024

Revised: 26.02.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. In modern medicine, taking proton pump inhibitors (PPIs) is one of the most effective methods for treating gastroesophageal reflux disease (GERD). In recent years, an opinion has emerged that PPIs negatively affect the gastrointestinal microbiome, as well as the salivary microbiota. The effect of PPIs in patients with GERD on the oral cavity and the development of dental diseases requires further study. **The aim** of the work is to establish the effect of proton pump inhibitors on the oral cavity and dental health of patients depending on the duration of drug use. **Materials and methods.** The study involved 68 people with a confirmed diagnosis of GERD (mean age 39±8). All patients received PPIs for 4 weeks. Gastroenterological examination of patients was carried out in accordance with generally accepted clinical standards. To clarify the dental status, an examination of the oral cavity of patients was carried out to determine the levels of hygienic and periodontal indices, which were assessed before and after the course of treatment with PPIs. All patients with GERD were administered the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) survey before and after treatment to assess patients' dental health and to conduct a questionnaire on compliance with oral hygiene rules. **Results.** During the study, patients with GERD were found to have poor oral hygiene and elevated periodontal indices, which corresponded to the average degree of periodontitis development. Despite the relief of gastroenterological complaints while taking PPIs, the dental status did not change and the dental indices remained high, which proved the negative impact of PPIs on the oral cavity. **Conclusions.** During our study, we were able to prove that GERD before and during PPI treatment remains an aggravating factor in the development of dental diseases. Treatment of such patients should be comprehensive by gastroenterologists and dentists.

KEYWORDS: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, oral cavity, periodontal diseases

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — самая известная патология желудочно-кишечного тракта, распространенность которой непрерывно возрастает из года в год. Частота встречаемости случаев манифестации данной патологии среди людей зрелого возраста достигает порядка 33–45%. Для клинической картины ГЭРБ свойственны пищеводные и внепищеводные признаки. Клинические внепищеводные проявления ГЭРБ разнообразны. Они могут быть респираторными, кардиальными (псевдокардиальными), оториноларингологическими, стоматологическими [1].

Ротовая полость имеет тесную анатомо-физиологическую, рефлекторную и патогенетическую связь с органами желудочно-ки-

шечного тракта (ЖКТ). Наличие сочетанной патологии ЖКТ и ротовой полости играет важную роль в современной практической медицине для врачей-гастроэнтерологов и стоматологов. У больных ГЭРБ наблюдается заброс агрессивного кислотного содержимого желудка в пищевод, что приводит к резкому снижению pH ротовой жидкости до 6,0–6,2 (в норме pH слюны 6,5–7,5). В результате этого нарушаются механизмы защиты в тканях пародонта, развиваются воспалительные заболевания около зубных тканей, происходит поражение твердых тканей зубов. Имеет место частичная очаговая деминерализация эмали зубов с образованием в них полостей (кариеса), а также с образованием эрозий твердых тканей зубов — эмали и дентина [2, 3]. В 32,5% случаев поражаются верхние и нижние резцы [4]. Наблюдающиеся при ГЭРБ

изменения в ротовой полости во многом определяются не только временем воздействия, но и степенью интенсивности рефлюкса [4].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это препараты, которые эффективно подавляют секрецию желудочной кислоты благодаря мощному кислотоподавляющему и иммуномодулирующему эффекту [5]. В настоящее время прием ИПП является одним из самых эффективных методов лечения ГЭРБ [5–7]. По общему мнению гастроэнтерологов, рекомендуется как минимум 4–8-недельный курс терапии ИПП [8]. Однако часто упускаются из виду потенциальные побочные эффекты длительного применения ИПП [9, 10]. Хотя в целом они считаются безопасными, были зарегистрированы некоторые нежелательные реакции, в том числе повышенный риск инфекций, таких как кишечные [11–14].

Считается, что эти побочные эффекты связаны с дисбактериозом ЖКТ, вызванным ИПП [12, 15], который характеризуется чрезмерным ростом бактерий, обитающих в полости рта, известным как оральная колонизация [12, 16].

Таким образом, микробиота полости рта, развитие воспалительных заболеваний пародонта могут существенно влиять на степень дисбиоза и возникновение побочных эффектов, связанных с приемом ИПП. В ряде исследований, проведенных в последние годы, выявлено, что у пациентов с ГЭРБ был установлен дисбиоз микробиоты слюны, потенциально связанный с рефлюксом [17]. Учитывая, что ИПП могут влиять на уровень pH слюны [18], микробиота полости рта, вероятно, претерпит дальнейшие изменения после лечения ИПП. Таким образом, изучение изменений в микробиоте полости рта после лечения ИПП имеет решающее значение для лучшего понимания побочных эффектов применения ИПП у пациентов с ГЭРБ и оптимизации планов лечения. Однако предыдущие исследования, изучавшие изменения в микробиоте после применения ИПП, в основном были сосредоточены на ГЭРБ [19], а стоматологическим проявлениям при ГЭРБ уделялось мало внимания.

Микробиота слюны включает широкий спектр бактерий, выделяемых с поверхностей полости рта, включая горло, язык и миндалины, которые служат основными источниками воспалительных заболеваний полости рта и верхних дыхательных путей [20]. В исследованиях доказано, что изменение состава микробиоты слюны влияет на развитие и про-

грессирование различных заболеваний, таких как кариес, пародонтит, плоскоклеточная карцинома полости рта [21, 22], глоссит [23] и др. И наоборот, слюна играет важнейшую роль в поддержании микробиоты полости рта и гомеостаза полости рта [24]. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом наблюдались изменения pH слюны после приема ИПП, что потенциально влияет на микробиоту слюны и повышает риск развития других заболеваний [25–27]. Таким образом, изучение состояния ротовой полости и стоматологического статуса после терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ может помочь в предотвращении побочных эффектов, связанных с приемом лекарств. Чтобы дополнительно изучить изменения в полости рта у пациентов с ГЭРБ после терапии ИПП, мы провели самостоятельное исследование, в котором изучили состояние полости рта и пародонта у взрослых пациентов с ГЭРБ после приема ИПП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить влияние препаратов группы ингибиторов протонной помпы на состояние ротовой полости и стоматологическое здоровье пациентов в зависимости от продолжительности применения препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 68 человек, имеющих подтвержденный диагноз ГЭРБ. Среди включенных в исследование пациентов 30 человек мужского пола, 38 — женского, из них 30 человек (44%) в возрасте 18–24 года, 11 (16%) — 25–44 года, 23 (34%) — 45–59 лет, 4 (6%) — старше 60 лет. Все пациенты получали ИПП в течение четырех недель.

Гастроэнтерологическое обследование больных проводилось в соответствии с общепринятыми клиническими стандартами. Все пациенты находились под наблюдением гастроэнтеролога.

Все больные проходили клиническое стоматологическое обследование. Для выяснения стоматологического статуса проводилось обследование полости рта с определением папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (Papillary-Marginal-Alveolar Index, PMA), пародонтального индекса Рассела (ПИ), коммунального индекса нуждаемости в лечении болезней пародонта (Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN). В составе комплексного осмотра полости рта оценивался

уровень индивидуальной гигиены полости рта по индексу Федорова–Володкиной, индекс тяжести кариеса, который включает общее количество кариозных, пломбированных и удаленных зубных единиц (КПУз).

Гигиенические и пародонтальные показатели оценивали до и после 4-недельного курса лечения ИПП.

Также среди всех больных с ГЭРБ до и после лечения проводился опрос Oral Health Impact Profile (ОНИР-14) для оценки стоматологического здоровья.

Всем пациентам до и после лечения проводили оценку выполнения правил гигиены ротовой полости с помощью анкетирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСУЖДЕНИЯ

В ходе исследования, оценивая клиническую эффективность ИПП, было установлено, что терапия ИПП у пациентов с ГЭРБ оказывает значительное влияние на снижение проявления такого патогномичного симптома заболевания, как изжога, которая перестала беспокоить 44 (65%) обследованных пациентов, сохранялась, но беспокоила значительно реже и проявлялась раз в неделю у 17 (25%) человек и раз в 2–3 дня — у 7 (10%) человек.

Однако жалобы со стороны полости рта у обследованных больных практически не менялись до и после лечения ИПП. Каждый второй пациент жаловался на запах изо рта, и столько же пациентов жаловались на подвижность зубов и дискомфорт при жевании. После лечения пациентов с ГЭРБ стала чаще беспокоить сухость во рту, которая наблюдалась у 48 (70,5%) пациентов, тогда как до лечения — у 20 (29,4%), и появились допол-

нительные жалобы на боль и жжение языка у 5 (7%) обследованных, налеты на слизистой оболочке полости рта — у 4 (6%), повышенная чувствительность зубов — у 3 (5%).

С помощью русскоязычной версии опросника ОНИР-14 была проведена оценка влияния стоматологического здоровья на качество жизни пациентов с ГЭРБ до и после лечения ИПП. В соответствии с ответами на каждый вопрос были присвоены баллы (0 — никогда, 5 — очень часто). По результатам данного исследования у больных ГЭРБ среднее значение баллов составило 45,3, что говорит о снижении качества жизни у пациентов, имеющих ГЭРБ. После лечения этот показатель практически не изменился и составил 37,6 (низкий уровень жизни).

Для оценки состояния тканей пародонта и полости рта пациентам с ГЭРБ была проведена оценка гигиенических и пародонтальных стоматологических индексов.

Оценка индивидуальной гигиены полости рта у пациентов с ГЭРБ как до, так и после лечения ИПП показала, что в большинстве случаев показатель индивидуальной гигиены полости рта был повышен, что соответствует плохому уровню гигиены полости рта ($3,27 \pm 0,05$ и $3,08 \pm 0,04$ соответственно) (табл. 1, 2).

Помимо плохой гигиены полости рта у больных с ГЭРБ было выявлено значимое поражение кариесом зубных поверхностей, после лечения ИПП показатель не изменился.

Полученные результаты говорят о неблагоприятном гигиеническом состоянии полости рта у пациентов с ГЭРБ, которое способствует развитию воспалительных процессов в области пародонта у этих пациентов.

Таблица 1

Показатели уровня гигиены у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до и после лечения ингибиторами протонной помпы

Table 1

Hygiene level indicators in patients with gastroesophageal reflux disease before and after proton pump inhibitors treatment

Результат / Result Индекс гигиены / Hygiene Index	Обследуемые пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Patients with gastroesophageal reflux disease examined		Практически здоровые / Healthy patients
	до лечения / before treatment	после лечения / after treatment	
Среднее значение / Average value	$3,27 \pm 0,05^*$	$3,08 \pm 0,04^*$	$1,19 \pm 0,06$

* Значимость отличий от показателей группы практически здоровых людей $p < 0,01$. / The significance of differences from the indicators of a group of practically healthy people is $p < 0.01$.

Таблица 2

Показатели уровня КПУз у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до и после лечения ингибиторами протонной помпы

Table 2

CFEt levels in patients with gastroesophageal reflux disease before and after proton pump inhibitors treatment

Результат / Result КПУз / CFEt	Обследуемые пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Patients with gastroesophageal reflux disease examined		Практически здоровые / Healthy patients
	до лечения / before treatment	после лечения / before treatment	
Среднее значение / Average value	6, 01±0,24*	5,61±0,65*	1,64±0,32

* Достоверность отличий от показателей группы практически здоровых людей $p < 0,01$. / The reliability of differences from the indicators of a group of practically healthy people is $p < 0.01$.

Таблица 3

Средние показатели пародонтальных индексов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до и после лечения ингибиторами протонной помпы

Table 3

Average values of periodontal indices in patients with gastroesophageal reflux disease before and after proton pump inhibitors treatment

Пародонтальные индексы / Periodontal indices	Обследуемые пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Patients with gastroesophageal reflux disease examined		Практически здоровые / Healthy patients
	до лечения / before treatment	после лечения / before treatment	
РМА (папиллярно- маргинально-альвеолярный индекс) / PMA (papillary- marginal-alveolar index)	51,01±1,05*	45,07±1,15*	24.64±0.12
ПИ (пародонтальный индекс) Рассела / PI (periodontal index) Russel	4,9±0,17*	3,7±0,11*	0.93±0.08
CPINT (степень нуждаемости в лечении болезней пародонта) / CPINT (Community Periodontal Index of Treatment Needs)	2,06±0,15*	1,94±0,12*	0,08±0,06

* Статистические отличия от показателей группы практически здоровых людей $p < 0,01$. / Statistical differences from the indicators of the group of practically healthy people $p < 0.01$

По результатам обследования у всех больных с ГЭРБ до лечения наблюдался 100% выраженный воспалительный процесс в пародонте, было выявлено повышение показателей состояния пародонта и пародонтальных индексов, результаты отражены в таблице 3.

После лечения ГЭРБ ИПП выраженность воспалительных показателей состояния пародонта оставалась повышенной и соответствовала среднетяжелой степени тяжести хронического пародонтита.

Для сравнения степени воспаления тканей пародонта был использован индекс РМА.

При оценке индекса РМА у пациентов с ГЭРБ до лечения у 19 обследованных больных (27,9%) этот показатель имел высокое значение, что говорит о тяжелой степени воспаления, у остальных пациентов обследованной группы этот показатель был средним. После лечения по результатам обследования обнаружен в большинстве случаев средний показатель РМА.

Степень нуждаемости в лечении определялась с помощью индекса CPINT. При оценке индекса CPINT у пациентов с ГЭРБ у 8 обследованных значение CPINT составило 4 балла,

что говорит о необходимости комплексного лечения тканей пародонта, остальным требовались профессиональная и индивидуальная гигиена. После лечения по результатам обследования SPINT обнаружена необходимость у пациентов с ГЭРБ в проведении профессиональной гигиены полости рта и обучении индивидуальной.

Нами была проведена оценка выполнения правил гигиены ротовой полости с помощью анкетирования. У 86% обследованных пациентов с ГЭРБ до лечения и 83% пациентов с ГЭРБ после курса лечения ИПП были выявлены значительные погрешности индивидуальной гигиены полости рта, а это говорит о низких навыках гигиены у пациентов, что способствовало развитию заболеваний полости рта.

Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что у пациентов с ГЭРБ отмечается значительная выраженность и распространенность воспалительного процесса в тканях пародонта, и степень выраженности поражения тканей пародонта не меняется после курса ИПП. Полученные результаты доказывают, что основной причиной для развития хронического пародонтита у больных ГЭРБ являются микроорганизмы зубной биопленки. Проведенное исследование убеждает в том, что у пациентов с ГЭРБ необходимо оценивать микрофлору ЖКТ, в том числе в полости рта до лечения, а особенно на фоне лечения ИПП для предупреждения развития «стоматологических масок» ГЭРБ. Исходя из этого, значимость гигиены полости рта — это преваляющий фактор и лечения, и профилактики стоматологических заболеваний у пациентов с ГЭРБ.

Полученные данные потребовали активного участия стоматолога в мотивации пациентов к регулярному профессиональному и индивидуальному качественному уходу за полостью рта, а также к проведению у них лечения выявленных стоматологических заболеваний. После проведенного обследования для пациентов были разработаны рекомендации для улучшения стоматологического здоровья больных, долговременно принимающих ИПП:

- посещение стоматолога 2 раза в год, при появлении жалоб — незамедлительное обращение с целью устранения и предотвращения осложнений;
- поддержание надлежащего уровня гигиены ротовой полости: чистка зубов 2 раза в день (утром — после завтрака,

вечером — после ужина), полоскание ротовой полости после приема пищи кипяченой водой или зубными эликсирами;

- использование противовоспалительных средств по уходу за ротовой полостью — зубной щетки с мягкими щетинками типа Soft или UltraSoft, зубной пасты, содержащей лекарственные растения и увлажняющие компоненты;
- использование укрепляющих средств для эмали зубов — ополаскиватели с содержанием фтора, реминерализующие гели с гидроксипатитом кальция;
- использование дополнительных предметов гигиены ротовой полости — зубной нити, зубных ершиков, ирригатора;
- при использовании съемного пластинчатого протеза — регулярный уход за ним, чистка 2 раза в день с использованием специализированной щетки типа «Денчер», дезинфекция с применением очистительных таблеток, соблюдение режима пользования протезами (обязательно снимать на ночь);
- регулярное выполнение самомассажа слизистой оболочки десен — можно проводить чистыми пальцами круговыми движениями или использовать ирригатор;
- внедрение специальных образовательных программ в подготовку врачей-стоматологов с формированием у них готовности оказать помощь больным ГЭРБ и обеспечить профилактику побочных действий ИПП в ротовой полости.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования нам удалось доказать, что ГЭРБ до и на фоне лечения ИПП остается отягощающим фактором развития стоматологических заболеваний.

2. Уровни показателей гигиенических и пародонтальных индексов у больных с ГЭРБ не менялись на фоне лечения ИПП и оставались высокими.

3. По итогам обследования все пациенты, страдающие ГЭРБ, несмотря на лечение ИПП, нуждались в комплексной соматической и пародонтологической помощи, что подчеркивает неотъемлемость включения врачом-гастроэнтерологом в общий план лечения пациентов с ГЭРБ наблюдение и лечение у врача-стоматолога.

4. У пациентов с ГЭРБ до и после лечения ИПП имелись погрешности в наличии знаний о правилах проведения индивидуальной гиги-

ены полости рта и практических навыков по их соблюдению.

5. Существует необходимость информирования пациентов с ГЭРБ о взаимосвязи их заболевания и возникающих в полости рта патологий, несмотря на прием препаратов ИПП, с целью мотивации к регулярному профессиональному и индивидуальному качественному уходу за полостью рта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Симонова Ж.Г., Приходько М.Н., Филатов М.А. Оценка качества жизни больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. Вятский медицинский вестник. 2018;3(59):24–28. DOI: 616.329-002-092.
2. Сазанская Л.С., Гулуа М.М., Гильмияров Э.М., Маргарян Э.Г. Стоматологический статус пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы. Стоматология. 2020;99(5):2531. DOI: 10.17116/stomat20209905125.
3. Picasa Lasserre J.F., Chisnoiu A.M., Oberarm d'Incau E., Picos A.M., Chira A., des Varannes S.B., Dumitrascu D.L. Factors associated with dental erosions in gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in patients with heartburn. Med Pharm Rep. 2020;93(1):23–29. DOI: 10.15386/mpr-1332.
4. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Андреев Д.Н., Лямина С.В., Соколов Ф.С., Бычкова М.Н., Белый П.А., Заславская К.Ю. Распространенность и риск эрозии зубов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: метаанализ. Стоматологический журнал. 2022;10(7):126. DOI: 10.21518/ms2024-234.
5. Белоусова Л.Н., Оганезова И.А., Бакулин И.Г. Обзор современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Профилактическая медицина. 2023;26(5):95101. DOI: 10.17116/profmed20232605195.
6. Kedika R.R., Souza R.F., Spechler S.J. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. Dig Dis Sci. 2009;54(11):2312–2317. DOI: 10.1007/s10620-009-0951-9.
7. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiase C., Pancetti A., Berti G., Marchi S., de Bortoli N., Zerbib F., Savarino E., Bellini M. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. Front Med (Lausanne). 2021;8:765061. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061.
8. Experts consensus on diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi=Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. 2016;51(5):324–326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002.
9. Heidelbaugh J.J. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf. 2013;4(3):125–33.
10. Gal M., Dundar S., Bozoglan A., Ozcan E.C., Tekin, Yildirim T.T., Kara suN., Bingul M.B. Evaluation of the effects of the systemic proton pump inhibitor-omeprazole on peri implant bone regeneration and osseointegration: An experimental study. J Oral Biol Craniofac Res. 2022;12(3):381–384. DOI: 10.1016/j.jobcr.2022.04.006.
11. Tsuyoshi Mishiro, Kentaro Oka, Yasutoshi Kuroki, Motomichi Takahashi, Kasumi Tatsumi, Tsukasa Saitoh, Hiroshi Tobita, Norihisa Ishimura, Shuichi Sato, Shunji Ishihara, Joji Sekine, Koichiro Wada, Yoshikazu Kinoshita. Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(5):1059–1066. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.07.012.
12. Hojo M., Asahara T., Nagahara A., Takeda T., Matsu-moto K., Ueyama H., Matsumoto K., Asaoka D., Takahashi T., Nomoto K. et al. Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors. Dig Dis

- Sci. 2018;63(11):2940–2949. DOI: 10.1007/s10620-018-5122-4.
13. Castellana C., Pecere S., Furnari M. et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(6):541–549. DOI: 10.20452/pamw.15997.
 14. Shi Y., Li J., Cai S., Zhao H., Zhao H., Sun G., Yang Y. Proton pump inhibitors induced fungal dysbiosis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;17(1):52–63. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1205348.
 15. Kiecka A., Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep.* 2023;75(4):791–804. DOI: 10.1007/s43440-023-00489-x.
 16. Horvath A., Leber B., Feldbacher N. et al. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: a pilot study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2723. DOI: 10.1038/s41598-020-59550-x.
 17. Cui X.H., Yin L.L., Zhang Y.P. et al. A preliminary study on salivary microbiota of patients with laryngopharyngeal reflux. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2023;58(6):572–578. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20230224-00084.
 18. Eckley C.A., Costa H.O. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):55–60. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30035-5.
 19. Kavar N., Park S.G., Schwartz J.L. et al. Salivary microbiome with gastroesophageal reflux disease and treatment. *Sci Rep.* 2021;11(1):188. DOI: 10.1038/s41598-020-80170-y.
 20. Segata N., Haake S.K., Mannon P. et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012;13(6):R42. DOI: 10.1186/gb-2012-13-6-r42.
 21. Chen T., Yu W.H., Izard J. et al. The human oral Microbiome database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford).* 2010;6:2010. DOI: 10.1093/database/baq013.
 22. Beltrøm D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol.* 2020;12(1):1723975. DOI: 10.1080/20002297.2020.1723975.
 23. D'Agostino S., Limongelli L., Favia G. et al. Oral manifestation of vitamin B12 associated with metformin and proton pump inhibitors: oral signs of drug related hypovitaminosis. *Minerva Dent Oral Sci.* 2021;70(2):95–96. DOI: 10.23736/s2724-6329.20.04447-7.
 24. Yamashita Y., Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci.* 2017;59(2):201–206. DOI: 10.2334/josnusd.16-0856.
 25. Eckley C.A., Costa H.O. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):55–60. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30035-5.
 26. Zhang J., Zhang C., Zhang Q., Yu L., Chen W., Xue Y., Zhai Q. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):171. DOI: 10.1186/s12866-023-02895-w.
 27. D'Ambrosio F., Amato A., Chiacchio A., Sisalli L., Giordano F. Do Systemic Diseases and Medications Influence Dental Implant Osseointegration and Dental Implant Health? An Umbrella Review. *Dent J (Basel).* 2023;11(6):146. DOI: 10.3390/dj11060146.

REFERENCES

1. Simonova Zh.G., Prikhodko M.N., Filatov M.A. Assessment of the quality of life of GERD patients with extraesophageal manifestations. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2018;3(59):24–28. (In Russian). DOI: 616.329-002-092.
2. Szanskaya L.S., Gulua M.M., Gilmiyarov E.M., Margaryan E.G. Dental status of patients with gastroesophageal reflux disease depending on the intake of proton pump inhibitors. *Stomatology.* 2020;99(5):2531. (In Russian). DOI: 10.17116/stomat20209905125.
3. Picasa Lasserre J.F., Chisnoiu A.M., Oberarm d'Incau E., Picos A.M., Chira A., des Varannes S.B., Dumitrascu D.L. Factors associated with dental erosions in gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in patients with heartburn. *Med Pharm Rep.* 2020;93(1):23–29. DOI: 10.15386/mpr-1332.
4. Yanushevich O.O., Mayev I.V., Krikheli N.I., Andreiev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S., Bychkova M.N., Bely P.A., Zaslavskaya K.Y. Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Stomatologicheskii zhurnal.* 2022;10(7):126. (In Russian). DOI: 10.21518/ms2024-234.
5. Belousova L.N., Oganezova I.A., Bakulin I.G. Review of modern clinical recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Profilakticheskaya meditsina.* 2023;26(5):95101. (In Russian). DOI: 10.17116/profmed20232605195.
6. Kedika R.R., Souza R.F., Spechler S.J. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci.* 2009;54(11):2312–2317. DOI: 10.1007/s10620-009-0951-9.
7. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiasi C., Pancetti A., Berti G., Marchi S., de Bortoli N., Zerbib F., Savarino E., Bellini M. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:765061. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061.
8. Experts consensus on diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Zhonghua er bi yan hou*

- tou jing wai ke za zhi=Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. 2016;51(5):324–326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002.
9. Heidelbaugh J.J. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4(3):125–33.
 10. Gal M., Dundar S., Bozoglan A., Ozcan E.C., Tekin, Yildirim T.T., Kara suN., Bingul M.B. Evaluation of the effects of the systemic proton pump inhibitor-omeprazole on peri implant bone regeneration and osseointegration: An experimental study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022;12(3):381–384. DOI: 10.1016/j.jobcr.2022.04.006.
 11. Tsuyoshi Mishihiro, Kentaro Oka, Yasutoshi Kuroki, Motomichi Takahashi, Kasumi Tatsumi, Tsukasa Saitoh, Hiroshi Tobita, Norihisa Ishimura, Shuichi Sato, Shunji Ishihara, Joji Sekine, Koichiro Wada, Yoshikazu Kinoshita. Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(5):1059–1066. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.07.012.
 12. Hojo M., Asahara T., Nagahara A., Takeda T., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K., Asaoka D., Takahashi T., Nomoto K. et al. Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci.* 2018;63(11):2940–2949. DOI: 10.1007/s10620-018-5122-4.
 13. Castellana C., Pecere S., Furnari M. et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(6):541–549. DOI: 10.20452/pamw.15997.
 14. Shi Y., Li J., Cai S., Zhao H., Zhao H., Sun G., Yang Y. Proton pump inhibitors induced fungal dysbiosis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;17(1):52–63. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1205348.
 15. Kiecka A., Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep.* 2023;75(4):791–804. DOI: 10.1007/s43440-023-00489-x.
 16. Horvath A., Leber B., Feldbacher N. et al. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: a pilot study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2723. DOI: 10.1038/s41598-020-59550-x.
 17. Cui X.H., Yin L.L., Zhang Y.P. et al. A preliminary study on salivary microbiota of patients with laryngeal reflux. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi,* 2023;58(6):572–578. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20230224-00084.
 18. Eckley C.A., Costa H.O. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):55–60. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30035-5.
 19. Kavar N., Park S.G., Schwartz J.L. et al. Salivary microbiome with gastroesophageal reflux disease and treatment. *Sci Rep.* 2021;11(1):188. DOI: 10.1038/s41598-020-80170-y.
 20. Segata N., Haake S.K., Mannon P. et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012;13(6):R42. DOI: 10.1186/gb-2012-13-6-r42.
 21. Chen T., Yu W.H., Izard J. et al. The human oral Microbiome database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford).* 2010;6:2010. DOI: 10.1093/database/baq013.
 22. Beltrøm D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol.* 2020;12(1):1723975. DOI: 10.1080/20002297.2020.1723975.
 23. D’Agostino S., Limongelli L., Favia G. et al. Oral manifestation of vitamin B12 associated with metformin and proton pump inhibitors: oral signs of drug related hypovitaminosis. *Minerva Dent Oral Sci.* 2021;70(2):95–96. DOI: 10.23736/s2724-6329.20.04447-7.
 24. Yamashita Y., Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci.* 2017;59(2):201–206. DOI: 10.2334/josnurd.16-0856.
 25. Eckley C.A., Costa H.O. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):55–60. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30035-5.
 26. Zhang J., Zhang C., Zhang Q., Yu L., Chen W., Xue Y., Zhai Q. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):171. DOI: 10.1186/s12866-023-02895-w.
 27. D’Ambrosio F., Amato A., Chiacchio A., Sisalli L., Giordano F. Do Systemic Diseases and Medications Influence Dental Implant Osseointegration and Dental Implant Health? An Umbrella Review. *Dent J (Basel).* 2023;11(6):146. DOI: 10.3390/dj11060146.

УДК 616.12-008.313.2+615.478.7
DOI: 10.56871/UTJ.2025.76.22.012

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ПАРАМЕТРОВ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА «ЮНИОР SR» У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С НЕПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

© Лариса Германовна Виноградова¹, Виктор Николаевич Федорец²,
Александр Николаевич Александров³, Рашид Захидович Пашаев⁴,
Александр Николаевич Гридин⁵, Владимир Геннадьевич Винокуров³

¹ Медицинский центр МИРТ. 156005, г. Кострома, ул. Никитская, д. 35, Российская Федерация

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

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева. 127644, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10, Российская Федерация

⁵ Ярославская областная клиническая больница. 150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7, Российская Федерация

Контактная информация: Александр Николаевич Александров — к.м.н., врач-кардиохирург хирургического отделения консультативно-диагностического центра. E-mail: alexandrovan@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9682-4028> SPIN: 5748-7737

Для цитирования: Виноградова Л.Г., Федорец В.Н., Александров А.Н., Пашаев Р.З., Гридин А.Н., Винокуров В.Г. Первый опыт использования системы определения стимуляционных параметров имплантируемых эндокардиальных электродов на основе электрокардиостимулятора «Юниор SR» у пациентов старших возрастных групп с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):130–139. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.76.22.012>

Поступила: 23.12.2024

Одобрена: 19.02.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Измерение порогов стимуляции является важным этапом имплантации электрокардиостимуляторов. Существует необходимость в разработке альтернативных доступных методов измерения данных параметров. **Цель исследования.** Разработка и апробация системы интраоперационного определения стимуляционных параметров электрокардиостимулятора «Юниор SR» у пациентов пожилого и старческого возраста с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий. **Материалы и методы.** Исследование проведено на группе из 40 пациентов старших возрастных групп с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Использовалась система, включающая электрокардиостимулятор «Юниор SR» со специальным переходником, позволяющая измерять: порог стимуляции, импеданс желудочкового электрода и чувствительность к R-волне. **Результаты.** Показана возможность определения необходимых стимуляционных параметров во время оперативного вмешательства. Полученные результаты измерений сопоставимы с данными, применяемыми в рутинной клинической практике. **Выводы.** Разработанная система интраоперационного измерения параметров электрокардиостимулятора может быть успешно использована в клинической практике для адекватной настройки работы ЭКС у пациентов пожилого и старческого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, электрокардиостимулятор, желудочковый электрод, порог стимуляции, импеданс электрода, R-волна

THE FIRST EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF CARDIAC “JUNIOR SR” PACEMAKER-BASED SYSTEM FOR THE MEASUREMENT OF IMPLANTABLE CONSTANT ENDOCARDIAL VENTRICLE LEADS PARAMETERS IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS WITH NON-PAROXYSMAL TYPE OF AURICULAR FIBRILLATION

© Larisa G. Vinogradova¹, Victor N. Fedorets², Alexander N. Aleksandrov³, Rashid Z. Pashayev⁴, Alexander N. Gridin⁵, Vladimir G. Vinokurov³

¹ Medical Center MIRT. 35 Nikitskaya str., Kostroma 156005 Russian Federation

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

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky. 61/2 Shchepkin str., Moscow 129110 Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev. 10 Lobnenskaya str., Moscow 127644 Russian Federation

⁵ Yaroslavl Regional Clinical Hospital. 7 Yakovlevskaya str., Yaroslavl 150062 Russian Federation

Contact information: Aleksandr N. Aleksandrov — Candidate of Medical Sciences, physician, cardiac surgeon.
E-mail: alexandrovan@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9682-4028> SPIN: 5748-7737

For citation: Vinogradova LG, Fedorets VN, Aleksandrov AN, Pashayev RZ, Gridin AN, Vinokurov VG. The first experience of the application of cardiac “Junior SR” pacemaker-based system for the measurement of implantable constant endocardial ventricle leads parameters in patients of older age groups with non-paroxysmal type of auricular fibrillation. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):130–139. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.76.22.012>

Received: 23.12.2024

Revised: 19.02.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. Measurement of stimulation thresholds is a crucial stage in the implantation of pacemakers. There is a need to develop alternative accessible methods for measuring these parameters. **Objective.** Development and testing of an intraoperative system for determining stimulation parameters of the Junior SR pacemaker in elderly and senile patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. **Materials and Methods.** The study was conducted in a group of 40 patients from older age groups with non-paroxysmal atrial fibrillation. A system was used including the Junior SR pacemaker with a special adapter, allowing to measure stimulation threshold, impedance of the ventricular electrode, and sensitivity to the R-wave. **Results.** The possibility of determining the necessary stimulation parameters during surgical intervention has been demonstrated. Measurement results obtained are comparable to the data used in routine clinical practice. **Conclusion.** The developed system for intraoperative measurement of pacemaker parameters can be successfully used in clinical practice for adequate adjustment of pacemaker operation in elderly and senile patients.

KEYWORDS: auricular fibrillation, cardiac pacemaker, ventricle lead, stimulation threshold, electrode impedance, R-wave

ВВЕДЕНИЕ

Важной составляющей современной аритмологической помощи пациентам пожилого и старческого возраста является хирургическое лечение брадиаритмий методом постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС). Основную долю пациентов, нуждающихся в имплантации систем ЭКС, составляют лица старших возрастных групп. Так, согласно Registro Italiano Pacemaker (итальянский регистр кардиостимуляторов), не менее 90% имплантаций ЭКС выполнено лицам старше 60 лет. В Европе на 1 млн населения имплантируют 556 ЭКС [1], максимальное количе-

ство — в Германии, 1311 ЭКС на 1 млн населения. В базе данных Российской Федерации по электрокардиостимуляции числится 143 клиники, первично проводящих имплантацию ЭКС. По данным European Heart Rythm Association (Европейская ассоциация нарушений ритма сердца) за 2014 год, в Российской Федерации имплантировано постоянных ЭКС около 250 устройств на 1 млн населения [1]. Накопление мирового клинического опыта по имплантации антиаритмических устройств приводит к расширению показаний для применения постоянной электрокардиостимуляции, в том числе и у пациентов старших возрастных групп. В России с увеличением доступности

оказания высокотехнологичной аритмологической помощи населению количество имплантируемых систем ЭКС будет возрастать. Кардиологи все больше обращаются за помощью к интервенционному лечению брадикардии, особенно при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, когда отмечается клинически значимое снижение частоты желудочковых сокращений на фоне приема оптимальных доз антиаритмических препаратов [2]. Данный вид вмешательств имеет ряд требований: высокая квалификация специалистов, оснащение рентгеноперационной на современном уровне, включающее систему определения основных параметров электрокардиостимуляции (в том числе порога стимуляции [3], импеданса электрода, чувствительности к R-волне), необходимых для корректной работы имплантируемых эндокардиальных электродов. В условиях практического здравоохранения важной составляющей является экономическая доступность и возможность производства анализирующего устройства на базе отечественных предприятий [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования является разработка и клиническая апробация системы интраоперационного определения основных параметров электрокардиостимуляции (порог стимуляции, импеданс желудочкового электрода, чувствительность к R-волне) на основе электрокардиостимулятора «Юниор SR» у пациентов старших возрастных групп с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ОГБУЗ) «Ярославская областная клиническая больни-

ца» с 2017 по 2019 гг. проведено исследование, включившее 40 пациентов в возрасте от 60 до 84 лет (средний возраст $72,6 \pm 2,2$ года), из них 27 женщин и 13 мужчин, страдающих брадикардическими нарушениями сердечного ритма и проводимости: постоянной формой фибрилляции предсердий с редким желудочковым ответом с преходящей дистальной атриовентрикулярной блокадой с приступами Морганьи–Эдмундса–Стокса (МЭС) и/или их эквивалентами. Во всех случаях клиническая картина брадикардии подтверждена данными электрокардиографического (ЭКГ) исследования и холтеровского мониторингирования ЭКГ в течение 24 ч. Критериями включения были пациенты, которым имплантировали однокамерный электрокардиостимулятор (ЭКС) «Юниор Singal Rate» (однокамерный частотоадаптивный), согласно показаниям I и II классов рекомендаций Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology / American Heart Association's — ACC/AHA) 2002 г. для имплантации однокамерных систем ЭКС [5]. Пациенты с показаниями, требующими применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, ресинхронизирующих и ремодулирующих устройств, не включались в исследование. Соответствие интраоперационных величин порогов стимуляции, импеданса желудочкового электрода, чувствительности к R-волне у пациентов старших возрастных групп было соразмерно значениям, рекомендованным производителями ЭКС. Пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания, клинические данные с использованием теста шестиминутной ходьбы, лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование, эхокардиографию (ЭхоКГ). Данные ЭхоКГ-обследования пациентов представлены в таблице 1.

Интраоперационные измерения стимуляционных параметров проводили разработанной нами

Таблица 1

Данные ЭхоКГ-обследования пациентов пожилого и старческого возраста с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Table 1

Data of echocardiographic examination of elderly and senile patients with non-paroxysmal atrial fibrillation

Фракция выброса по Симпсону (среднее значение), % / Simpson's ejection fraction (average), %	54,72
Левое предсердие, размеры, мм / Left atrium, dimensions, mm	41,8
Конечный диастолический диаметр, мм / End diastolic diameter, mm	54,1
Толщина задней стенки левого желудочка, мм / Left ventricular posterior wall thickness, mm	11,4
Толщина межжелудочковой перегородки, мм / Interventricular septum thickness, mm	11,9

системой, состоящей из специально созданного переходника для ЭКС [6, 7], идентичного имплантируемым пациентам пейсмеркам, программатора ЮНИ-2 с соответствующим программным обеспечением. Всем больным были имплантированы однокамерные ЭКС «Юниор SR» (ЗАО «Кардиоэлектроника», Россия) [8].

Система интраоперационного определения параметров имплантируемых эндокардиальных желудочковых электродов основана на использовании специального переходника к кардиостимулятору «Юниор SR», который имеет проксимальную часть в виде изоляционного корпуса с уплотнительными кольцами, контактным штырем и дистальную часть с гибкой изоляционной трубкой, в полости которой размещен спиральный токопроводящий провод, соединенный с гнездом электрического разъема, служащий для более надежного подсоединения к отрицательному проксимальному полюсу электрода, а также снабжен дополнительным контактом, подключенным ко второму токопроводящему проводу, соединяющему его с контактным штырем, коаксиальным первому [9, 10]. Второй контакт подсоединен к другому гнезду электрического разъема, также служащему для более надежного подсоедине-

ния, но уже к положительному проксимальному полюсу электрода (рис. 1)

Применение разработанного устройства при имплантации систем электрокардиостимуляции, независимо от модели и завода изготовителя, дает возможность проводить определение порогов алгоритмами ЭКС «Юниор SR». Для получения стимуляционных параметров необходимы:

- программатор модели ЮНИ или ЮНИ-2, для используемого ЭКС с соответствующим программным обеспечением;
- электрокардиостимулятор «Юниор SR», совместимый с используемым программатором и его программным обеспечением.

Принцип работы разработанного устройства, применяемого для определения стимуляционных параметров имплантируемых эндокардиальных электродов на основе ЭКС «Юниор SR» у пациентов старших возрастных групп с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий, представлен схемой подключения (рис. 2).

Предлагаемое устройство применяли следующим образом: проксимальная часть переходника соединялась с разъемом IS-1 ЭКС «Юниор SR» и закреплялась при помощи

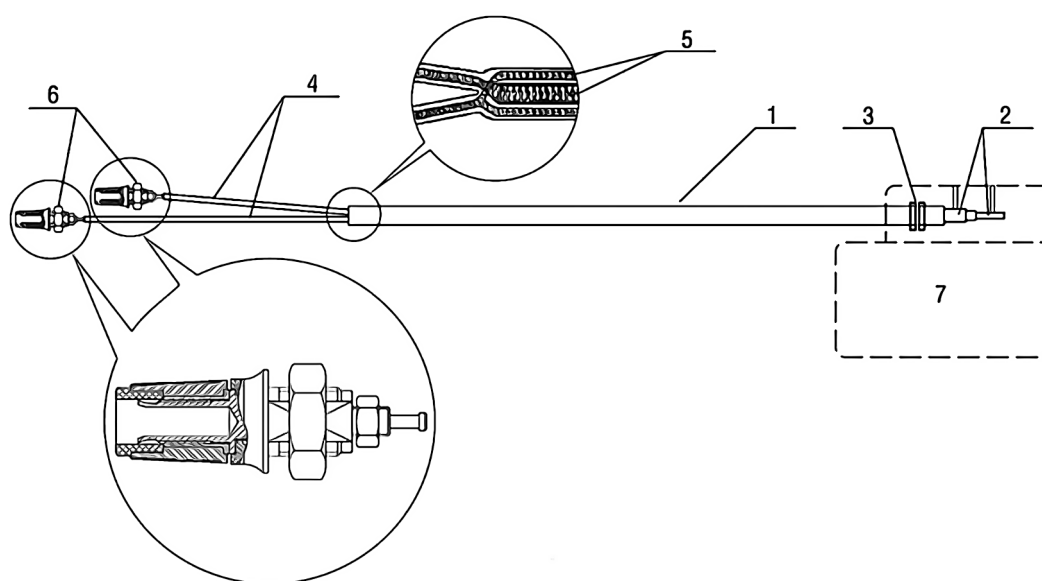


Рис. 1. Переходник к электрокардиостимулятору, применяемый при имплантации у пациентов пожилого и старческого возраста с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий: 1 — разработанный переходник к пейсмерку; 2 — коаксиальный контактный штырь; 3 — уплотнительные кольца; 4 — дистальная часть для подсоединения к биполярному электроду; 5 — два спиральных токопроводящих провода; 6 — контакты с гнездами электрического разъема; 7 — электрокардиостимулятор

Fig. 1. Pacemaker adapter used in elderly and senile patients with non-paroxysmal atrial fibrillation: 1 — developed adapter for the pacemaker; 2 — coaxial contact pin; 3 — sealing rings; 4 — distal part for connection to bipolar electrode; 5 — two spiral conductive wires; 6 — contacts with electrical connector sockets; 7 — pacemaker

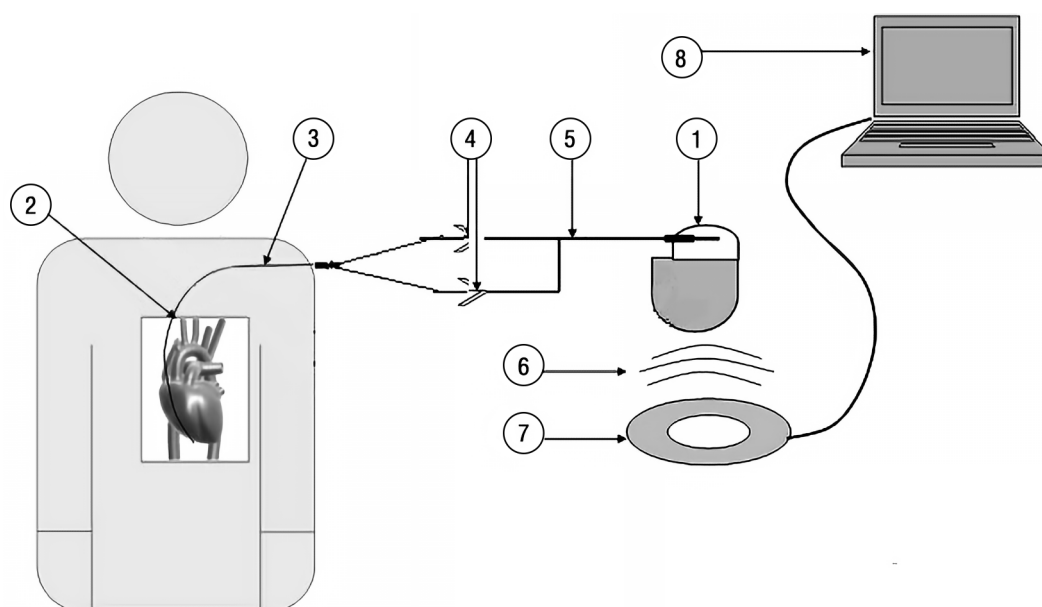


Рис. 2. Интраоперационное подключение системы определения стимуляционных параметров имплантируемых эндокардиальных электродов на основе электрокардиостимулятора «Юниор SR» у пациентов старших возрастных групп с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий: 1 — электрокардиостимулятор «Юниор SR» с сохраненным зарядом батареи в режиме BOL; 2 — сердце; 3 — электрод для электрокардиостимулятора; 4 — гнезда электрических разъемов типа «банан»; 5 — переходник к кардиостимулятору «Юниор SR»; 6 — телеметрическая связь; 7 — головка программатора; 8 — программатор

Fig. 2. Intraoperative connection of the system for determining stimulation parameters of implantable endocardial electrodes based on the Junior SR pacemaker in older patients with non-paroxysmal atrial fibrillation: 1 — Junior SR pacemaker with preserved battery charge in BOL mode; 2 — heart; 3 — electrode for pacemaker; 4 — banana-type electrical connector sockets; 5 — adapter for Junior SR pacemaker; 6 — telemetric communication; 7 — programmer head; 8 — programmer

стандартной отвертки для фиксации электродов. Дистальную часть переходника с гнездами электрического разъема подсоединяли к электроду, установленному в полость правого желудочка пациента через специальные стерильные провода: внутренний провод — к отрицательному проксимальному полюсу, а наружный — к положительному проксимальному полюсу эндокардиального электрода. С момента подсоединения обоих полюсов переходника к электроду начиналась стимуляция с запрограммированными в ЭКС «Юниор SR» параметрами. При необходимости определения параметров стимуляции устанавливалась телеметрическая связь между ЭКС «Юниор SR» и программатором ЮНИ-2 для используемой модели ЭКС, телеметрический контроль позволял получить необходимые диагностические данные.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ СТИМУЛЯЦИИ

Для определения порога стимуляции — минимальной величины электрического импульса, способной устойчиво вызывать от-

ветное возбуждение миокарда, использовали полуавтоматический тест типа «Варио», который состоит из двух фаз. Первая фаза — это 16 импульсов с программируемой частотой и стабильной амплитудой стимуляции (6,20 В). Возможность настройки более низких частот при проведении теста типа «Варио» имеет особое значение для пациентов с тяжелой коронарной недостаточностью, у которых существует высокий риск развития ишемического (болевого) приступа во время измерения порога стимуляции. Вторая часть теста — это непосредственно фаза определения порога стимуляции, которая тоже состоит из 16 комплексов и зависит от программируемых параметров первой фазы (магнитного теста) и превышает их на 20 ударов. Например, первая фаза будет идти с частотой 70 имп./мин, вторая фаза с частотой 90 имп./мин с меняющейся амплитудой стимула, начиная с базовой величины 6,20 В, затем 5,90 В, 5,55 В, 5,15 В, 4,8 В, 4,4 В, 3,65 В, 3,25 В, 2,90 В, 2,50 В, 2,10 В, 1,75 В, 1,35 В, 1,0 В, 0,6 В при длительности импульса, используемого в нашем исследовании, — 0,488 мс в монополярной конфи-

густрации. Особенность реализации теста типа «Варио» в данной модели ЭКС — это отсутствие стимула с нулевой амплитудой (рис. 3).

При проведении теста отмечен один неэффективный стимул, следовательно, порог стимуляции — 0,6 В при длительности импульса

0,488 мс. Величину импеданса электрода получали через специальное окно интерфейса.

Определение величины амплитуды R-волны у пациента старшей возрастной группы с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий при имплантации ЭКС (рис. 4, 5)

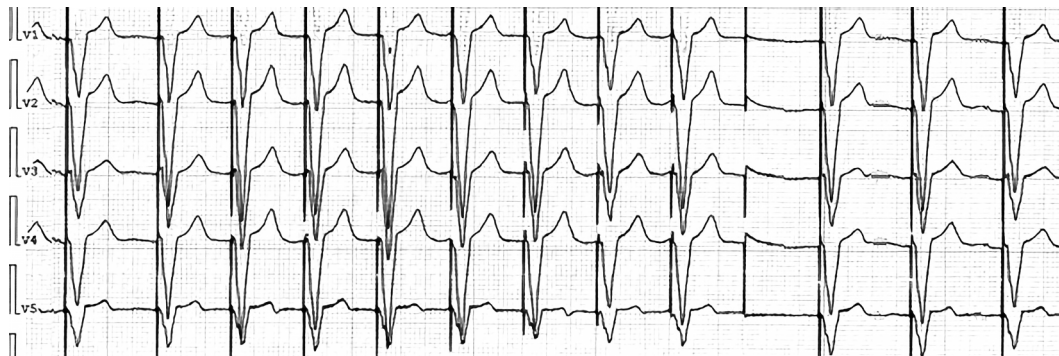


Рис. 3. Определение порога стимуляции у пациентов старших возрастных групп с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий при имплантации электрокардиостимулятора. Тест типа «Варио»

Fig. 3. Determination of the stimulation threshold in older patients with non-paroxysmal atrial fibrillation during pacemaker implantation. “Vario”-type test

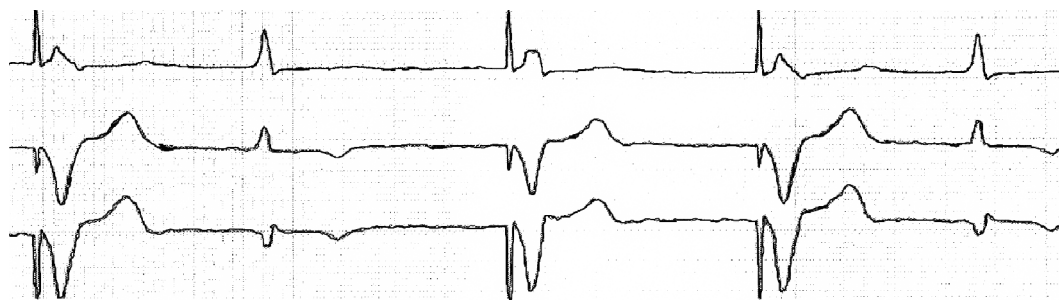


Рис. 4. Определение амплитуды R-волны у пациента старшей возрастной группы с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий при имплантации электрокардиостимулятора

Fig. 4. Determination of the R-wave amplitude in an older patient with non-paroxysmal atrial fibrillation during pacemaker implantation



Рис. 5. Определение амплитуды R-волны у пациента старшей возрастной группы с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий при имплантации электрокардиостимулятора

Fig. 5. Determination of the R-wave amplitude in an older patient with non-paroxysmal atrial fibrillation during pacemaker implantation

выполняли стандартным методом: изменяли значение чувствительности до появления асинхронной стимуляции, вследствие потери восприятия R-волны [11].

Измерения проводились по следующей схеме: после установки электрода параметры стимуляции измеряли стандартным методом при помощи анализирующего устройства ЭРА-300, после фиксации электрода перед присоединением его к коннекторной части ЭКС определение порогов проводилось предложенной системой и стандартным методом с использованием ЭРА-300. Проведен анализ следующих данных: являются ли корректными определения параметров стимуляции, выполненные разработанной системой, и подходят ли они для адекватной работы имплантированного ЭКС. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA 7. Полученные результаты оценивали методом непараметрической статистики с использованием критерия Манна–Уитни и оценкой достоверности различий. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные определения интраоперационных параметров пациентов пожилого и старческого возраста с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий представлены в таблицах 2–4.

Согласно протоколу исследования, все показатели биполярных электродов находились в пределах, рекомендованных изготовителем

для использования ЭКС «Юниор SR». Данные дальнейшего наблюдения в раннем послеоперационном периоде показали корректную работу имплантируемых систем электрокардиостимуляции. Не было выявлено статистически достоверной разницы с показателями, полученными при применении импортных анализаторов системы стимуляции, за исключением импеданса, который был незначительно выше (в среднем на 50 Ом) у применяемой нами системы, за счет сопротивления используемого переходника, что не имело практического значения, поскольку значения импеданса не достигали величин, характерных для повреждения электрода.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди большого количества нарушений ритма сердца и проводимости в настоящее время фибрилляция предсердий является наиболее распространенным видом аритмий, приводящих к высокому риску развития инсульта (риск увеличивается в 5 раз), сердечной недостаточности (риск увеличивается в 3 раза), преждевременной смерти, значительному снижению качества жизни, в том числе из-за развития когнитивных нарушений.

Разработанная нами система определения порогов стимуляции применима для интраоперационного получения основных параметров стимуляции при имплантации однокамерных пейсмекеров, в том числе и у пациентов пожилого и старческого возраста

Таблица 2

Интраоперационные значения порога чувствительности (амплитуды R-волны) у пациентов пожилого и старческого возраста с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Table 2

Intraoperative values of the sensitivity threshold (R-wave amplitude) in elderly and senile patients with non-paroxysmal atrial fibrillation

Модель электрода / Electrode model	Количество наблюдений / Number of observations	Среднее значение / Average value	25-й перцентиль / 25th percentile	75-й перцентиль / 75th percentile	Система измерения / Measurement system
IsoFiexoptim Cristalline ICM09JB ЭЛБИ 211С	40	4,18 мВ/мВ 5 мВ/мВ 4,2 мВ/мВ 10 мВ/мВ	3,25 мВ/мВ 5,1 мВ/мВ 3,75 мВ/мВ 8,2 мВ/мВ	44,5 мВ/мВ 5,12 мВ/мВ 5 мВ/мВ 11,5 мВ/мВ	ERA300
IsoFiexoptim Cristalline ICM09JB ЭЛБИ 211С	40	4,34 мВ/мВ 4,8 мВ/мВ 3,7 мВ/мВ 4 мВ/мВ	3,65 мВ/мВ 3,8 мВ/мВ 3,35 мВ/мВ 3,4 мВ/мВ	5 мВ/мВ 5,35 мВ/мВ 4,1 мВ/мВ 4,6 мВ/мВ	Кардиостимуляторный метод / Pacemaker method

Примечание: / Note: $p > 0,05$.

Таблица 3

Интраоперационные значения порога стимуляции в монополярном режиме при длительности импульса 0,4 мс у пациентов пожилого и старческого возраста с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Table 3

Intraoperative values of the stimulation threshold in monopolar mode with a pulse duration of 0.4 ms in elderly and senile patients with non-paroxysmal atrial fibrillation

Модель электрода / Electrode model	Количество наблюдений / Number of observations	Среднее значение / Average value	25-й пер- центиль / 25th percentile	75-й перцентиль / 75th percentile	Система измерения / Measurement system
IsoFiexoptim Cristalline ICM09 ЭЛБИ 211С	40	0,87 В/В 0,92 В/В 0,8 В/В 0,8 В/В	0,8 В/В 0,85 В/В 0,65 В/В 0,8 В/В	1 В/В 0,97 В/В 1 В/В 0,85 В/В	ERA300
IsoFiexOptim Cristalline ICM09 ЭЛБИ 211С	40	0,87 В/В 0,7 В/В 0,7 В/В 0,75 В/В	0,8 В/В 0,45 В/В 0,55 В/В 0,5 В/В	1 В/В 1 В/В 0,8 В/В 0,8 В/В	Кардиостимуляторный метод / Pacemaker method

Примечание: / Note: p >0,05.

Таблица 4

Интраоперационные значения монополярного импеданса электродов у пациентов пожилого и старческого возраста с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Table 4

Intraoperative values of unipolar electrode impedance in elderly and senile patients with non-paroxysmal atrial fibrillation

Модель электрода / Electrode model	Количество наблюдений / Number of observations	Среднее значение / Average value	25-й пер- центиль / 25th percentile	75-й пер- центиль / 75th percentile	Система измерения / Measurement system
IsoFiexoptim Cristalline ICM 09 ЭЛБИ 211С	40	596 В/В 632 В/В 569 В/В 560 В/В	570 В/В 615 В/В 538 В/В 725 В/В	624 В/В 637 В/В 625 В/В 925 В/В	ERA300
IsoFiexoptim Cristalline ICM09 ЭЛБИ 211С	40	605 В/В 631 В/В 511 В/В 564 В/В	566 В/В 586 В/В 431 В/В 727 В/В	642 В/В 702 В/В 580 В/В 930 В/В	Кардиостимуляторный метод / Pacemaker method

Примечание: / Note: p >0,05.

с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Преимущество предложенной нами системы определения порогов стимуляции дает возможность быстро и корректно определять параметры имплантируемых эндокардиальных электродов: амплитуду управляющего сигнала, порога стимуляции, импеданса электрода без использования интраоперационного анализатора в кардиохирургических отделениях, в том числе оказывающих экстренные, «скоропомощные» вмешательства у пациентов старших возрастных групп с непа-

роксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Предложенная система интраоперационного определения стимуляционных параметров обладает существенными преимуществами: большей экономической доступностью благодаря использованию в качестве основного элемента электрокардиостимулятора, а также простотой в эксплуатации, что выражается в отсутствии необходимости применения дорогостоящего импортного оборудования, ежедневной зарядки прибора и возможности работы без подключения к источнику постоянного

электрического тока. Однако следует учитывать, что в отличие от стандартного метода измерения при помощи интраоперационного анализатора, система, разработанная нами, имеет больший шаг при определении порога стимуляции (шаг составляет от 0,3 до 0,6 В в зависимости от порядкового номера стимула в тесте типа «Варио», а при использовании импортного анализатора — 0,1 В). Нами получены более высокие значения импеданса за счет собственного сопротивления используемого переходника. Однако различия измеряемого импеданса не имеют клинического значения, так как они невелики и не достигают значений, характерных для повреждения электрода. Эти особенности необходимо учитывать в случае использования метода в научных исследованиях, поскольку они могут иметь актуальность, например, при проектировании, создании и апробации новых моделей эндокардиальных электродов. Но они не оказывают влияние на клинические аспекты, связанные с самочувствием пациента, эффективность стимуляции, работу функции частотной адаптации и т.д.

ВЫВОДЫ

Первый опыт применения у пациентов старших возрастных групп с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий разработанной нами определительной системы на основе переходника для постоянного электрокардиостимулятора «Юниор SR» показал возможность получать корректные параметры имплантируемых желудочковых электродов в условиях практического здравоохранения на основе отечественного оборудования без использования импортных комплектующих.

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 согла-

шение пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ревитов А.Ш., Дубровский И.А. Отчет. Состояние электрокардиостимуляции в России в 2011 году. Центр хирургической и интервенционной аритмологии МЗ и СР РФ, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ. Вестник аритмологии. 2013;73:75–79.
2. Абдульязов И.В., Вагизов И.И. Межрегиональный клиничко-диагностический центр, г. Казань. Современные подходы к постоянной электрокардиостимуляции. Практическая медицина. 2013;3:49–55.
3. Идов Э.М., Молодых С.В., Неминуемый Н.М., Беляев О.В. Оценка пороговой величины и автоматическая регуляция энергии импульса предсердного канала кардиостимулятора при двухкамерной электростимуляции сердца. Вестник аритмологии. 2010;61:46–51.
4. Дубровский И.А., Перова Е.В. Сравнение сроков службы отечественных и зарубежных ЭКС. Вестник аритмологии. 2008;51:40.
5. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antirhythmia Devices. Доступно по: www.acc.org.
6. Федорцов В.Н., Виноградова Л.Г., Александров А.Н. Первый опыт использования специального переходника для интраоперационного измерения параметров имплантируемых желудочковых электродов у пациентов пожилого и старческого возраста (тезисы). VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца», 19–21 апреля 2018 г. СПб.; 2018.
7. Федорцов В.Н., Виноградова Л.Г., Александров А.Н. Альтернативный метод измерения стандартных па-

- раметров имплантируемых электродов при помощи специально разработанной системы у пациентов старших возрастных групп. Всероссийский конгресс «Боткинские чтения». Сборник тезисов. Ред. В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов. СПб.: Человек и его здоровье; 2018:399–400.
8. ЮНИ-2. Программатор для имплантируемых ЭКС. ЗАО «Кардикс». Паспорт и руководство по эксплуатации. 2012.
 9. Александров А.Н., Дроздов И.В., Коков Л.С. Переходник к деимплантируемому кардиостимулятору. Патент на изобретение RUS 2405590 от 28.05.2009.
 10. Федорец В.Н., Виноградова Л.Г., Александров А.Н., Самойленко И.В., Амирасланов А.Ю., Малахов Н.С., Смирнов В.Н., Гуляев Ю.Ю. Клинический опыт использования электрокардиостимуляторов с функцией «automatic-capture» у пожилых пациентов. Университетский терапевтический вестник. 2020;2(2):5–12.
 11. Жданов А.М., Александров А.Н. Значения детекции амплитуды R-волны в оптимизации измерения порога стимуляции и регулировке амплитуды стимулирующего импульса. Вестник аритмологии. 2006;41:17–22.
-
- ## REFERENCES
1. Bokeria L.A., Revishvili A.Sh., Dubrovsky I.A. Report: Status of cardiac pacing in Russia in 2011. Tsentr khirurgicheskoy i interventsionnoy aritmologii MZ i SR RF, Nauchnyy tsentr serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN, Natsional'nyy issledovatel'skiy yadernyy universitet MIFI. Vestnik aritmologii. 2013;73:75–79. (In Russian).
 2. Abdul'yanov I.V., Vagizov I.I. Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan. Modern approaches to permanent electrical cardiac pacing. Prakticheskaya meditsina. 2013;3:49–55. (In Russian).
 3. Idov E.M., Molodykh S.V., Neminuyuschiy N.M., Belyaev O.V. Evaluation of the threshold value and automatic regulation of the pulse energy of the atrial channel of a pacemaker during dual-chamber electrical stimulation of the heart. Vestnik aritmologii. 2010;61:46–51. (In Russian).
 4. Dubrovsky I.A., Pervova E.V. Comparison of service life of domestic and foreign pacemakers. Vestnik aritmologii. 2008;51:40. (In Russian).
 5. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antirhythmia Devices. Available at: www.acc.org.
 6. Fedorets V.N., Vinogradova L.G., Aleksandrov A.N. The first experience of using a special adapter for intraoperative measurement of parameters of implantable ventricular electrodes in elderly and senile patients (abstracts) VI International Educational Forum “Russian Heart Days”, 19–21 April 2018. Saint Petersburg; 2018. (In Russian).
 7. Fedorets V.N., Vinogradova L.G., Aleksandrov A.N. Alternative method for measuring standard parameters of implantable electrodes using a specially developed system in older patients. All-Russian Congress “Botkin Readings”. Collection of abstracts. Edited by: V.I. Mazurov, E.A. Trofimov. Saint Petersburg: Chelovek i ego zdorovie; 2018:399–400. (In Russian).
 8. UNI-2. Programmer for implantable pacemakers. ZAO “Kardix”. Passport and operating manual. 2012. (In Russian).
 9. Aleksandrov A.N., Drozdov I.V., Kokov L.S. Perexodnik k deimplantiruyemomu kardiostimulyatoru. Patent na izobreteniyе RUS 2405590 ot 28.05.2009. (In Russian).
 10. Fedorets V.N., Vinogradova L.G., Aleksandrov A.N., Samoylenko I.V., Amiraslanov A.Yu., Malakhov N.S., Smirnov V.N., Gulyaev Yu.Yu. Clinical experience of using pacemakers with the “automatic-capture” function in elderly patients. University Therapeutic Bulletin. 2020;2(2):5–12. (In Russian).
 11. Zhdanov A.M., Aleksandrov A.N. The importance of R-wave amplitude detection in optimizing the stimulation threshold measurement and adjusting the stimulating pulse amplitude. Zhurnal “Vestnik aritmologii”. 2006;41:17–22. (In Russian).

УДК 616.34-002.191-002.44-071.6
DOI: 10.56871/UTJ.2025.22.73.013

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

© Надежда Юрьевна Кучерова, Лариса Владимировна Тарасова,
Юлия Вадимовна Цыганова

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, медицинский факультет. 428015, г. Чебоксары,
Московский пр., д. 15, Российская Федерация

Контактная информация: Лариса Владимировна Тарасова — д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной
терапии. E-mail: tlarisagast18@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689> SPIN: 4125-7935

Для цитирования: Кучерова Н.Ю., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Влияние системных глюкокортикостероидов
на жесткость сосудистой стенки у пациентов с язвенным колитом. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):140–144.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.73.013>

Поступила: 17.02.2025

Одобрена: 31.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Жесткость сосудистой стенки, являющаяся важным показателем состояния сердечно-сосудистой системы и отражающая способность сосудов к деформации под воздействием пульсации крови, может изменяться под влиянием воспалительных процессов, особенно при таких хронических иммуновоспалительных заболеваниях, как язвенный колит. **Цели и задачи.** Изучить влияние системных глюкокортикостероидов (ГКС) на жесткость сосудистой стенки у пациентов с язвенным колитом (ЯК), оцениваемую с помощью индекса CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс). **Методы исследования.** В работе участвовали две группы: контрольная (160 здоровых лиц) и основная (80 пациентов с ЯК длительностью до 5 лет, получающих базисную терапию препаратами 5-АСК и ГКС по требованию). Индекс CAVI измерялся с помощью приборов VaSera-VS-1000. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0. **Результаты.** Выявлена значимая прямая корреляция между длительностью терапии системными ГКС и превышением индекса CAVI (коэффициент корреляции $r=0,645$, $p<0,001$). Регрессионная модель показала, что увеличение длительности терапии на месяц приводит к повышению индекса CAVI на 0,052. Установлена также сильная связь между общей дозой системных ГКС и превышением индекса CAVI ($r=0,665$, $p<0,001$), при этом на каждый 1 грамм ГКС индекс CAVI увеличивается на 0,043. **Выводы.** Полученные данные демонстрируют четкую зависимость жесткости сосудистой стенки (индекс CAVI) от приема системных ГКС у пациентов с ЯК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, индекс CAVI, жесткость сосудистой стенки, системные глюкокортикостероиды

EFFECT OF SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS ON VASCULAR WALL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

© Nadezhda Yu. Kucheroва, Larisa V. Tarasova, Yulia V. Tsyganova

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Faculty of Medicine. 15 Moskovsky ave., Cheboksary
428015 Russian Federation

Contact information: Larisa V. Tarasova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy.
E-mail: tlarisagast18@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689> SPIN: 4125-7935

For citation: Kucheroва NYu, Tarasova LV, Tsyganova YuV. Effect of systemic glucocorticosteroids
on vascular wall stiffness in patients with ulcerative colitis. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):140–144.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.73.013>

Received: 17.02.2025

Revised: 31.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Introduction. Vascular wall stiffness, which is an important indicator of the cardiovascular system and reflects the ability of vessels to deform under the influence of blood pulsation, can change under the influence of inflammatory processes, especially in chronic immune-inflammatory diseases such as ulcerative colitis. **Objectives and tasks.** To study the effect of systemic glucocorticosteroids (GCS) on vascular wall stiffness in patients with ulcerative colitis (UC), assessed using the CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) index. **Research methods.** The work involved two groups: a control group (160 healthy individuals) and a main group (80 patients with UC lasting up to 5 years, receiving basic therapy with 5-ASA and GCS on demand). The CAVI index was measured using VaSera-VS-1000 devices. Statistical analysis was performed using the StatTech v. 4.8.0 program. **Results.** A significant direct correlation was found between the duration of systemic GCS therapy and the excess of the CAVI index (correlation coefficient $r=0.645$, $p<0.001$). The regression model showed that an increase in the duration of therapy by 1 month leads to an increase in the CAVI index by 0.052. A strong relationship was also found between the total dose of systemic GCS and the excess of the CAVI index ($r=0.665$, $p<0.001$), with the CAVI index increasing by 0.043 for every 1 gram of GCS. **Conclusions.** The data obtained demonstrates a clear dependence of vascular wall stiffness (CAVI index) on the use of systemic GCS in patients with UC.

KEYWORDS: ulcerative colitis, CAVI index, vascular wall rigidity, systemic glucocorticosteroids

ВВЕДЕНИЕ

Жесткость сосудистой стенки (ЖСС) — показатель состояния сосудистой системы, отражающий способность сосудов к деформации под воздействием пульсации крови. ЖСС служит ключевым фактором, влияющим на гемодинамику и общее состояние сердечно-сосудистой системы. Одним из факторов, влияющих на формирование жесткости сосудистой стенки, выступают воспалительные процессы. Хронические воспалительные (в том числе иммуновоспалительные) заболевания могут вызывать изменения в структуре сосудистой стенки [1]. Одним из ярких и сравнительно часто встречающихся представителей хронических иммуновоспалительных патологий является язвенный колит (ЯК).

Причинами повышенной жесткости сосудистой стенки выступают несколько факторов: прежде всего обратим внимание на феномен «липидного парадокса» при ЯК, когда значительно увеличивается коэффициент атерогенности при нормальных или сниженных показателях общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [2, 3]. Параллельно возможна циркуляция аутоиммунных антител (например, антиканаликулярных, антилактозных), вследствие чего поражается эндотелий сосудов и образуются атеросклеротические бляшки.

Усугубляется ситуация побочными действиями терапии. В первую очередь глюкокортикостероидов (ГКС), изменяющих тонус сосудов путем воздействия на брадикинин, уровень оксида азота (NO), и других факторов, регулирующих сосудистый тонус. ГКС могут воздействовать на гладкомышечные клетки сосудов, способствуя их пролиферации и изменению структуры сосудистой стенки.

Можно отметить, что у пациентов с ЯК чаще, чем в общей популяции, наблюдается повышенный сосудистый возраст. Этот показатель используется для комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы и выявления преждевременных возрастных изменений, не обусловленных исключительно календарным возрастом человека. Значение сосудистого возраста — это своеобразный прогноз для пациентов, в том числе с ЯК, по риску развития сердечно-сосудистых осложнений.

Существует несколько методов для оценки жесткости сосудов.

1. Скорость пульсовой волны: измеряет скорость, с которой пульсовая волна проходит по артериям. Более высокая скорость указывает на большую жесткость.

2. Анализ эластичности: ультразвуковые методы могут использоваться для оценки эластичности сосудистой стенки.

3. Импедансная кардиография: позволяет оценить жесткость сосудов через анализ электрического импеданса.

4. Определение индекса CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс). CAVI — это неинвазивный метод оценки сосудистого состояния, который позволяет измерять жесткость сосудов, а также оценивать риск сердечно-сосудистых заболеваний [4]. CAVI основан на измерении скорости пульсовой волны и является наиболее простым в использовании и чувствительным инструментом для оценки состояния артериальной системы, особенно для врача первого контакта, в контексте хронических заболеваний [5], таких как ЯК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая высокую актуальность проблемы, авторами было решено провести исследование,

целью которого стало изучение влияния системных ГКС на жесткость сосудистой стенки у пациентов с ЯК, определенную при помощи индекса CAVI.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были сформированы две группы: контрольная группа (К) и опытная (И-2). В группу К было отобрано 160 человек из практически здоровых лиц, которые были направлены на колоноскопию в рамках второго этапа диспансеризации и профилактического медицинского осмотра и у которых не были выявлены клинические и эндоскопические признаки ЯК. В группу И-2 вошли 80 пациентов со стажем ЯК до 5 лет включительно, получающих базисную терапию (БТ): препараты 5-АСК и ГКС по требованию, согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК. Общая доза ГКС высчитывалась математически, с момента дебюта ЯК, с использованием анамнестических сведений и электронных баз данных.

Индекс CAVI определялся с помощью приборов VaSera-VS-1000. Лабораторные тесты проводились в условиях централизованной клинико-диагностической лаборатории Бюджетного учреждения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции

Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи длительности терапии системными ГКС и превышения показателей CAVI в группе исследования И-2 (табл. 1).

При оценке связи превышения CAVI и длительности терапии системными ГКС была установлена заметной тесноты прямая связь (табл. 1).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 1):

$$Y_{\text{Превышение CAVI}} = 0,052 \cdot X_{\text{Длительность терапии системными ГКС}} + 0,808.$$

Интерпретация результатов: при увеличении длительности терапии системными ГКС на месяц следует ожидать увеличения индекса CAVI на 0,052. Полученная модель объясняет 41,7% наблюдаемой дисперсии превышения индекса CAVI.

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи общей дозы системных ГКС и превышения CAVI (табл. 2). При оценке связи превышения CAVI и общих доз системных ГКС была установлена заметной тесноты прямая связь (табл. 2).

Наблюдаемая зависимость превышения показателей индекса CAVI от общей дозы системных ГКС описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 2):

$$Y_{\text{Превышение CAVI}} = 0,043 \cdot X_{\text{Общая доза системных ГКС}} + 0,827.$$

Интерпретация результатов: при увеличении дозы системных ГКС на 1 грамм следует

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между длительностью терапии системными глюкокортикостероидами и показателями индекса CAVI у больных язвенным колитом

Results of the correlation analysis of the relationship between the duration of therapy with systemic glucocorticosteroids and the CAVI index in patients with ulcerative colitis

Показатели / Indicators	Характеристика корреляционной связи / Characteristics of the correlation relationship		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока / Chaddock's Tightness of Connection Scale	p
Длительность терапии системными глюкокортикостероидами — Превышение CAVI / Duration of systemic glucocorticosteroids therapy — Exceeding CAVI	0,645	Заметная / Noticeable	<0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05) / Differences in indicators are statistically significant (p < 0.05)

ожидать увеличения индекса CAVI на 0,043. Полученная модель объясняет 48,1% наблюдаемой дисперсии превышения CAVI.

Вывод

Полученные результаты четко отображают зависимость индекса CAVI, а значит, и жесткости сосудистой стенки от приема системных ГКС у пациентов с язвенным колитом.

Заключение

Имеющиеся данные позволяют рекомендовать, по возможности, раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов для ведения пациентов с ЯК. Второй момент — терапия сосудистых изменений у пациентов с ЯК как способ профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Рекомендуется использование

шкалы SCORE2 для количественной характеристики риска возможных последствий.

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.

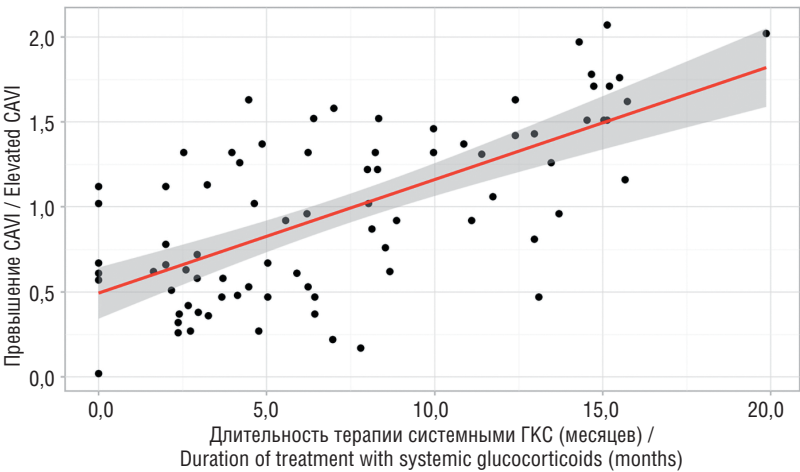


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость превышения CAVI от длительности терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) у пациентов с язвенным колитом

Fig. 1. Graph of the regression function characterizing the dependence of the excess of CAVI on the duration of therapy with systemic glucocorticosteroids in patients with ulcerative colitis

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между общей дозой системных глюкокортикостероидов и показателями индекса CAVI у пациентов с язвенным колитом

Table 2

Results of correlation analysis of the relationship between the total dose of systemic glucocorticoids and the CAVI index in patients with ulcerative colitis

Показатели / Indicators	Характеристика корреляционной связи / Characteristics of the correlation relationship		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	r_{xy}
Общая доза системных глюкокортикостероидов — Превышение CAVI / Total Dose of Systemic glucocorticosteroids — Exceeding CAVI	0,665	Заметная / Noticeable	<0,001*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) / Differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$)

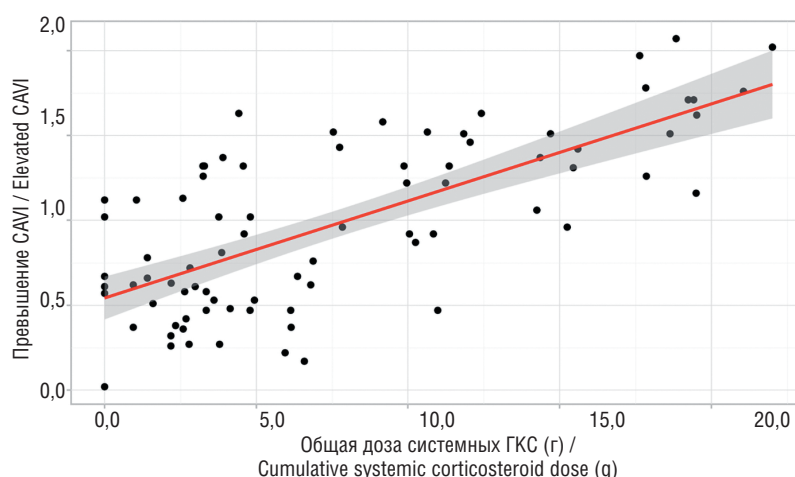


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость роста показателей CAVI от общей дозы системных глюкокортикостероидов

Fig. 2. Graph of the regression function characterizing the dependence of the growth of CAVI indicators on the cumulative systemic corticosteroid dose (g)

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Павлова С.И., Кучерова Н.Ю. Концепция развития воспалительных заболеваний кишечника как следствие кишечного метаболического дисбиоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;9(217):162–167. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-162-167.
2. Кучерова Н.Ю., Цыганова Ю.В., Тарасова Л.В.. Особенности липидного обмена и жесткости сосудистой стенки у пациентов с язвенным колитом. Терапия. 2024;10(3):19–25. DOI: 10.18565/therapy.2024.3.19-25.
3. Czubkowski P., Osiecki M., Szymanska E., Kierkus J. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. Clin Exp Med. 2020; 20(4): 481–491. DOI: 10.1007/s10238-020-00639-y.
4. Tavolinejad H., Boczar K.E., Spronck B., Maynard H., Bertoni A.G., Shah S.J., Chirinos J.A. Determinants of cardio-ankle vascular index and heart-thigh β Index in

a US cohort: the MESA. Hypertension. 2025 Mar 7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23970.

5. Darroudi S., Eslamiyeh M., Mansoori A., Nazar E., Alinezhad-Namaghi M., Rezvani R., Ghayour-Mobarhan M., Esmaily H., Moohebaty M., Ferns G.A., Ghamsary M. Multivariate linear regression to predict association of non-invasive arterial stiffness with cardiovascular events. ESC Heart Fail. 2025;12(2):1141–1150. DOI: 10.1002/ehf2.15077.

REFERENCES

1. Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V., Pavlova S.I., Kucheroval N.Yu. The concept of development of inflammatory bowel diseases as a consequence of intestinal metabolic dysbiosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;9(217):162–167. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-162-167.
2. Kucheroval N.Yu., Tsyganova Yu.V., Tarasova L.V. Features of lipid metabolism and vascular wall rigidity in patients with ulcerative colitis. Therapy. 2024;10(3):19–25. (In Russian). DOI: 10.18565/therapy.2024.3.19-25.
3. Czubkowski P., Osiecki M., Szymanska E., Kierkus J. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. Clin Exp Med. 2020;20(4):481–491. DOI: 10.1007/s10238-020-00639-y.
4. Tavolinejad H., Boczar K.E., Spronck B., Maynard H., Bertoni A.G., Shah S.J., Chirinos J.A. Determinants of cardio-ankle vascular index and heart-thigh β Index in a US cohort: the MESA. Hypertension. 2025 Mar 7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23970.
5. Darroudi S., Eslamiyeh M., Mansoori A., Nazar E., Alinezhad-Namaghi M., Rezvani R., Ghayour-Mobarhan M., Esmaily H., Moohebaty M., Ferns G.A., Ghamsary M. Multivariate linear regression to predict association of non-invasive arterial stiffness with cardiovascular events. ESC Heart Fail. 2025;12(2):1141–1150. DOI: 10.1002/ehf2.15077.

УДК 616.33-002.27+579.841.51-07-08
DOI: 10.56871/UTJ.2025.89.66.014

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Юрий Павлович Успенский¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Милена Дмитриевна Корчагина¹, Александр Александрович Гнутов¹,
Ольга Александровна Кизимова¹, Елена Юрьевна Калинина¹

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

Контактная информация: Александр Александрович Гнутов — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3353-8232>
SPIN: 3340-5065

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Корчагина М.Д., Гнутов А.А., Кизимова О.А., Калинина Е.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению атрофического гастрита. Клинический случай. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):145–155. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.89.66.014>

Поступила: 04.02.2025

Одобрена: 24.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. В статье представлены типы хронического атрофического гастрита, включающие в себя аутоиммунный атрофический гастрит, ограниченный телом желудка, а также мультифокальный атрофический гастрит, связанный с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), который в основном затрагивает антральную слизистую оболочку и у подгруппы субъектов также слизистую оболочку тела желудка, что приводит к пангастриту. Факторами риска развития атрофического гастрита являются курение, добавление большого количества соли в пищу, избыточная масса тела, рефлюкс желчных кислот. Ассоциированными с хроническим атрофическим гастритом заболеваниями являются сахарный диабет 1-го типа, а также аутоиммунные тиреопатии. В статье выделены методы диагностики атрофического гастрита, включая серологические и эндоскопические методы. Серологический метод диагностики Gastropanel® включает в себя анализ сыворотки на уровень пепсиногенов I и II, гастрин-17 и антител к *H. pylori*. В случае аутоиммунного атрофического гастрита целесообразным методом диагностики является поиск антител к париетальным клеткам, которые могут определяться задолго до появления гистопатологической атрофии желудка. «Золотым стандартом» диагностики по-прежнему остается прогностическая система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), в основе которой лежит стратификация риска развития рака желудка и определение степени и стадии атрофического гастрита. На данный момент единственной тактикой ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом является профилактика кишечной метаплазии и в дальнейшем рака желудка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический атрофический гастрит, аутоиммунный атрофический гастрит, мультифокальный атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATROPHIC GASTRITIS. CLINICAL CASE

© Yury P. Uspenskiy¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Milena D. Korchagina¹, Aleksander A. Gnutov¹, Olga A. Kizimova¹, Elena Yu. Kalinina¹

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

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

Contact information: Alexander A. Gnutov — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3353-8232> SPIN: 3340-5065

For citation: Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Korchagina MD, Gnutov AA, Kizimova OA, Kalinina EYu. Modern approaches to diagnosis and treatment of atrophic gastritis. Clinical case. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):145–155. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.89.66.014>

Received: 04.02.2025

Revised: 24.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. The article presents the types of chronic atrophic gastritis, including autoimmune atrophic gastritis limited to the stomach body, as well as multifocal atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), which mainly affects the antrum mucosa and, in some cases, also the mucous membrane of the stomach body, which leads to pangastritis. Risk factors for the development of atrophic gastritis: smoking, over-salting of food, overweight, bile acid reflux. The diseases associated with hypertension are type 1 diabetes and autoimmune thyropathies. The article highlights the methods of diagnosis of atrophic gastritis, which are serological and endoscopic methods. The serological diagnostic method of Gastropanel® includes serum analyse of pepsinogens I and II, gastrin-17 and antibodies to *H. pylori*. In the case of autoimmune atrophic gastritis, an appropriate diagnostic method is to search for antibodies to parietal cells, which can be detected long before the appearance of histopathological gastric atrophy. The OLGA (Operational Link for Gastritis Assessment) predictive system remains the “gold standard” of diagnosis. This examination is based on the stratification of the risk of developing stomach cancer and determining the degree of severity and stage of atrophic gastritis. Now, the only tactic for managing patients with chronic atrophic gastritis is the prevention of intestinal metaplasia and further gastric cancer.

KEYWORDS: chronic atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis, multifocal atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*

ВВЕДЕНИЕ

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) — это воспалительное заболевание желудка, которое обладает способностью к трансформации от метапластических изменений до аденокарциномы желудка или нейроэндокринной гастринзависимой опухоли. На данный момент существует два типа атрофического гастрита (АГ) по этиологическому фактору: аутоиммунный атрофический гастрит и атрофический гастрит, связанный с инфекцией *Helicobacter pylori*. Отмечается преобладание атрофического гастрита, связанного с хеликобактерной инфекцией, над аутоиммунным гастритом.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Аутоиммунный атрофический гастрит (ААГ), или гастрит типа А, развивается вследствие возникновения аутоантител к антигенам, которыми выступают париетальные клетки и внутренний фактор Кастла в желудке, что приводит к атрофии слизистой оболочки. Аутоантитела против париетальных клеток желудка направлены против H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы, которая служит протонной помпой в желудке. Известно, что уровень антител в крови прямо пропорционален степени ингибирования данного фермента, играющего ключевую роль в развитии ахлоргидрии [1]. Аутоиммунная реакция за-

ключается в атаке CD4+ Т-лимфоцитов против париетальных клеток, расположенных в теле и дне желудка, что отличает аутоиммунный атрофический гастрит от других гастритов [2]. Антитела могут также связываться с микроворсинками париетальных клеток, что препятствует соединению внутреннего фактора и витамина B₁₂, вследствие чего развивается дефицит витамина B₁₂ и пернициозная анемия. Аутоиммунный гастрит в отличие от гастрита, связанного с инфекцией *Helicobacter pylori*, в большинстве случаев не затрагивает антральную слизистую оболочку и поражает только тело желудка и дно.

Атрофический гастрит, этиологическим фактором которого является *H. pylori* (мультифокальный атрофический гастрит типа В), развивается вследствие длительно протекающего неатрофического хронического гастрита с последующей трансформацией нормальной слизистой оболочки в кишечную метаплазию. Как правило, ведущей локализацией мультифокального атрофического гастрита является антральный отдел желудка, но также он может локализоваться в теле желудка, что приводит к пангастриту. Длительный воспалительный процесс перетекает в постепенную потерю железистой кислотопродуцирующей слизистой оболочки. Вероятность прогрессирования мультифокального атрофического гастрита зависит от нескольких факторов.

1. От наличия факторов патогенности *H. pylori* (Cag A). Наличие сag-положительных штаммов имеет большую значимость в развитии атрофического гастрита в отличие от сag-отрицательных штаммов, которые наблюдаются при неатрофическом гастрите [3]. В геноме бактерии выделяют «островок патогенности» сag PAI, маркером которого служит ген *cagA* — «цитотоксин-ассоциированный ген А». Этот ген встречается у 50–70% штаммов *H. pylori*. Белки, которые кодирует сag PAI, необходимы *H. pylori* при прикреплении к эпителию желудка и входе внутрь клетки.

2. Ряд факторов, обеспечивающих колонизацию слизистой оболочки и выживание *H. pylori* в кислой среде желудка, — уреазы, фермент, гидролизующий мочевины с образованием аммония и углекислого газа, нейтрализует кислоту вокруг микроорганизма. Другие ферменты бактерии способны вызывать деградацию муцина [4].

3. Поверхностные белки *H. pylori*, непосредственно контактирующие с эпителием. Например, BabA (blood group antigen binding

adhesion) — адгезин, который связывается с антигенами группы крови на эпителиоцитах; аллель гена этого адгезина — babA2 — тесно ассоциирована с развитием язвенной болезни и рака желудка в некоторых популяциях [4, 5].

H. pylori является наиболее мощным фактором риска развития рака желудка, включая аденокарциному и лимфому, и была классифицирована как канцероген I класса Международным агентством по изучению рака и Всемирной организацией здравоохранения в 1994 году. Аденокарцинома желудка обычно делится на два основных гистологических подтипа — диффузный и кишечный, и *H. pylori* повышает риск развития обоих вариантов. Сочетанная форма атрофического гастрита наблюдается при комбинации хеликобактерной инфекции и аутоиммунного заболевания. Такие пациенты имеют наибольший риск развития злокачественного новообразования желудка.

ФАКТОРЫ РИСКА

Среди факторов риска развития АГ могут быть повышенное потребление соли, которое увеличивает риск дисплазии желудка или рака желудка у пациентов с инфекцией *H. pylori* и АГ, в то время как диета с низким содержанием соли может быть полезна для предотвращения канцерогенеза желудка [6]. У курящих мужчин атрофический гастрит и кишечная метаплазия повышают риск развития рака желудка [7]. В восточных популяциях ожирение также является фактором риска развития АГ и рака желудка. В корейской популяции было показано, что риск эндоскопического атрофического гастрита и кишечной метаплазии возрастает с увеличением исходного индекса массы тела [8]. В японском исследовании сообщалось о значимой связи между раком желудка и повышением индекса массы тела у мужчин с положительным АГ и антителами к *H. pylori* [9]. АГ также связана с некоторыми аутоиммунными состояниями [10]. Аутоиммунные тиреопатии, особенно тиреоидит Хашимото, являются наиболее часто встречающимися аутоиммунными сопутствующими заболеваниями, для обозначения наличия обоих заболеваний существует термин «тиреогастральный синдром». Пациенты с аутоиммунной тиреопатией и/или сахарным диабетом 1-го типа подвержены в 3–5 раз большему риску аутоиммунного АГ. Перекрестное исследование показало, что из всех амбулаторных пациентов с АГ

(аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваний) у 53% были сопутствующие заболевания щитовидной железы (аутоиммунные — у 75,7%), и половина из них не подозревала об этом [11, 12]. Сахарный диабет 1-го типа является еще одним аутоиммунным заболеванием, ассоциированным с АГ, у 10% пациентов [13]. Связь АГ с другими аутоиммунными состояниями (витилиго, болезнь Аддисона, целиакия) менее определена и подтверждается слабыми доказательствами [14].

Таким образом, пациентам с высоким риском, включая пациентов с необъяснимой железодефицитной анемией, макроцитозом или макроцитарной анемией, аутоиммунными тиреопатиями и сахарным диабетом 1-го типа, семейным анамнезом рака желудка / предраковых поражений может быть рекомендована эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта со стандартным протоколом биопсии для диагностики или исключения наличия АГ. Рефлюкс желчных кислот в просвет желудка вызывает также повторяющиеся повреждения слизистой оболочки желудка, что предрасполагает к кишечной метаплазии и раку желудка у пациентов с положительным результатом на *H. pylori*. Желчные кислоты увеличивают экспрессию CDX2, специфичного для кишечника фактора транскрипции, который направляет и поддерживает кишечную дифференциацию в слизистой оболочке желудка, и косвенно повреждают клеточную ДНК, вызывая окислительный стресс и продукцию активных форм кислорода, которые способствуют кишечной метаплазии и дальнейшему накоплению мутаций, что приводит к повышению риска рака [15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически атрофический гастрит может не вызывать у пациента жалоб, что значительно затрудняет раннее выявление заболевания и предотвращение развития аденокарциномы желудка. Клинические проявления могут быть разными и способны привести к диагностическим трудностям, если у человека имеются сопутствующие аутоиммунные заболевания, такие как гипотиреоз, миелодиспластический синдром, сидеробластная анемия или сопутствующая железодефицитная анемия и талассемия. Атрофический гастрит может проявляться микроцитарной и макроцитарной анемией. Дефицит витамина B₁₂, связанный с атрофическим гастритом, может привести к неврологическим, когни-

тивным изменениям, поэтому такие пациенты нуждаются в своевременном лечении, чтобы предотвратить необратимые неврологические нарушения. Дефицит витамина B₁₂ может привести к повышению уровня гомоцистеина [16], что является фактором риска тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний. По этим причинам своевременная диагностика АГ имеет решающее значение, особенно у пожилых людей. Железодефицитная анемия является еще одним гематологическим состоянием, которое обычно встречается у пациентов с ААГ и может предшествовать развитию пернициозной анемии. Она связана с гипохлоргидрией, присутствующей у пациентов с ААГ, что связано с неспособностью восстановить железо из Fe³⁺ в его абсорбируемую форму Fe²⁺ [17].

ДИАГНОСТИКА

Серологические маркеры аутоиммунного атрофического гастрита включают антитела к париетальным клеткам и антитела к внутреннему фактору [18]. Чувствительность и специфичность антител к париетальным клеткам для диагностики ААГ составляют 81 и 90% соответственно, тогда как антитела к внутреннему фактору имеют низкую чувствительность (27%) и высокую специфичность (100%). Таким образом, сывороточные антитела к париетальным клеткам являются хорошим тестом для исключения ААГ. Недавно появилась новая концепция «потенциального» ААГ, который определяется как наличие антител к париетальным клеткам при отсутствии гистопатологической атрофии желудка и текущей инфекции *H. pylori* [19]. Проспективное исследование, включавшее 93 пациента, оценило естественное течение «потенциального» ААГ в течение 52 месяцев. Исследование сообщило о ежегодном прогрессировании от «потенциального» до «явного» ААГ, что подтверждает гипотезу о том, что антитела к париетальным клеткам являются истинным маркером ААГ у пациентов без атрофии тела желудка [20].

Сывороточные пепсиногены I и II полезны для диагностики АГ. Пепсиноген I (PG-I) вырабатывается в главных клетках слизистой оболочки желудка, пепсиноген II (PG-II) вырабатывается как в теле желудка, так и в антральном отделе. Низкие уровни сывороточного PG-I (<70 мкг/л) или низкое соотношение PG-I/PG-II (<3) указывают на наличие атрофического гастрита тела желудка. Напро-

тив, сывороточный гастрин, который синтезируется антральными G-клетками, может быть повышенным у пациентов с аутоиммунным гастритом вследствие гипохлоргидрии из-за атрофии кислотообразующей слизистой оболочки [21].

Объединение этих сывороточных тестов привело к разработке полезного серологического инструмента для диагностики атрофического гастрита тела желудка на основе сывороточных уровней пепсиногенов, гастрин-17 и антител к *Helicobacter pylori* (Gastropanel®). Основные области применения серологической панели: диагностика первой линии у пациентов с диспепсическими симптомами и скрининг бессимптомных лиц на риск злокачественных новообразований желудка. Это перспективный неинвазивный метод диагностики ХАГ, позволяющий диагностировать и локализовать различные степени атрофии.

Предполагается, что пепсиноген I и гастрин-17 служат маркерами изменений в теле желудка: их уровень уменьшается при развитии атрофии и увеличивается при воспалении. Пепсиноген II считается показателем состояния антрального отдела желудка, он также снижается при атрофии и возрастает при воспалении. Выявлено, что большей специфичностью для атрофического гастрита тела желудка обладает соотношение пепсиноген I/II в сравнении со значениями пепсиногена I [22, 23]. Так, по данным исследований в Китае, чувствительность и специфичность пепсиногена I составила 67 и 76% соответственно, в то время как чувствительность и специфичность отношения пепсиноген I/II — 89 и 83% [24].

При помощи гастропанели также возможно оценить эффективность эрадикационной терапии в отдаленный период. Критерием может служить снижение уровня IgG, пепсиногена I и II ниже порогового значения. Пороговые значения для уровня IgG к *Helicobacter pylori* составляют менее 60 Ед/л, для пепсиногена I — 150 мкг/л, а пепсиногена II — 15 мкг/л [25].

При проведении эндоскопического исследования врач-эндоскопист может обнаружить эритему, узелковость и атрофический рисунок слизистой оболочки. В нормальных условиях микрососуды слизистой оболочки тела желудка формируют сотовую субэпителиальную капиллярную сеть и венозные скопления правильной формы, которые отсутствуют у пациентов с атрофическим гастритом. Необ-

ходимо уточнить, что обычная эндоскопия с белым светом имеет некоторые ограничения для обнаружения атрофии слизистой оболочки ввиду субъективности данного метода, а также низкой чувствительности и специфичности. Новые передовые эндоскопические методы, такие как эндоскопия высокой четкости, хромоэндоскопия (на основе красителя или узкополосной визуализации), а также аутофлюоресценция, которые позволяют обнаруживать минимальные изменения в рисунке слизистой оболочки, к большому сожалению, на данный момент мало распространены в диагностических центрах. В последние годы было обнаружено, что диагностика ХАГ с помощью искусственного интеллекта при эндоскопии имеет более высокую точность и клиническую диагностическую ценность, чем традиционная эндоскопическая диагностика [26].

В научной работе Y. Zhang и соавт. (2020) было исследовано 5470 изображений антрального отдела желудка 1699 пациентов. Из них на 3042 изображениях был атрофический гастрит, а на 2428 — нет. Ученые разработали систему машинного обучения и обучили нейронную сеть для точной диагностики атрофического гастрита. Диагнозы нейронной сети были сопоставлены с диагнозами трех экспертов. В результате диагностическая точность, чувствительность и специфичность нейронной сети при диагностике атрофического гастрита составили 0,942, 0,945 и 0,940 соответственно, что было выше, чем у экспертов. Частота выявления легкого, умеренного и тяжелого атрофического гастрита составила 93, 95 и 99% соответственно [27].

Гистологическая оценка биопсии желудка по системе OLGA, однако, во многих странах все еще остается «золотым стандартом» для диагностики АГ и позволяет стратифицировать риск развития рака желудка. В данной системе определяются степени и стадии атрофического гастрита, где под степенью предполагается выраженность инфильтрации слизистой оболочки желудка воспалительными клетками, а под стадией — наличие атрофических изменений [28]. Для полной гистологической картины берется не менее двух биопсий из антрального отдела, двух биопсий из тела желудка, один из *incisura angularis* и все это собирается в отдельные пробирки. В каждом из представленных биоптатов определяют процент атрофированных желез, а потом переводят проценты в баллы, используя схему, согласно которой: нет атрофии —

0 баллов, атрофия до 30% — 1 балл, 31–60% — 2 балла, больше 60% — 3 балла. Затем данные в баллах сопоставляют с разработанными таблицами, в результате чего получают оценку степени атрофии, т.е. стадии развития АГ от 0 до IV. Степень развития гастрита оценивают отдельно в тех же биоптатах по интенсивности лимфоплазмоцитарной и лейкоцитарной инфильтрации в соответствии с визуально-аналоговой шкалой и также выражают в соответствии с таблицей в градациях от 0 до IV [29–32].

ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на увеличивающуюся распространенность ХАГ и ее растущее влияние на глобальное здоровье человека, до сих пор не существует эффективных методов и специфических препаратов для лечения ХАГ. На данный момент единственной тактикой ведения пациентов с ХАГ является профилактика кишечной метаплазии и в дальнейшем рака желудка. Наблюдение за такими пациентами может повысить эффективность выявления опухолевых поражений на ранней стадии и улучшить выживаемость пациентов [33]. Для разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний, ассоциированных с *H. pylori*, всем инфицированным пациентам рекомендуется назначение эрадикационной терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* [34, 35].

Пациенты с аутоиммунным ХАГ, в частности в сочетании с пернициозной анемией, должны проходить эндоскопическое наблюдение каждые 3–5 лет. Дефицит витамина В₁₂ можно успешно лечить с помощью внутримышечного или сублингвального приема витамина В₁₂. Аутоиммунный атрофический гастрит не нуждается в специфическом лечении. Ингибиторы протонной помпы могут быть бесполезны для пациентов с ААГ и способны ухудшить мальабсорбцию железа и питательных веществ. Таким образом, антагонисты рецепторов H₂ (например, фамотидин), которые менее эффективны, чем ингибиторы протонной помпы, могут облегчить изжогу и жжение в эпигастрии, не ухудшая мальабсорбцию железа. Для торможения прогрессирования предраковых изменений слизистой оболочки желудка в программу лечения возможно включать гастропротекторы (препара-

ты висмута трикалия дицитрата 480 мг/сут, ребамипид 300 мг/сут) курсами по 4–8 недель. Гастропротекторы обладают хорошим действием, в том числе при эрадикации *H. pylori*, а также препятствуют повреждению ДНК клеток железистого эпителия, улучшают микроциркуляцию и синтез муцинов, способствуют клеточному обновлению слизистой оболочки [36]. Кроме того, в исследованиях был показан цитопротекторный эффект ребамипида в отношении слизистой оболочки пищевода [37–42].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 60 лет, обратился на прием с целью коррекции терапии болезни Крона. В ходе осмотра, сбора жалоб и анамнеза было выяснено, что пациент страдает такими заболеваниями, как аутоиммунный тиреоидит и витилиго. По данным лабораторного исследования в общем анализе крови выявлена гиперхромная макроцитарная анемия легкой степени тяжести. По данным биохимического анализа крови выявлен дефицит витамина В₁₂. Ввиду наличия у пациента нескольких аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунного тиреоидита, который нередко ассоциирован с атрофическим гастритом, а также ввиду наличия дефицита витамина В₁₂, больному была назначена фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией с дальнейшим гистологическим исследованием, инициирована серологическая диагностика аутоиммунного атрофического гастрита: выявлены антитела к париетальным (обкладочным) клеткам желудка в титре 2560, антитела к внутреннему фактору Кастла, IgG (концентрация антител — 19,18 МЕ/л). По данным заключения фиброгастродуоденоскопии: фундальный атрофический гастрит. По данным гистологического исследования выявлено значительное снижение количества париетальных клеток, атрофия и антрализация фундальных желез (пилорическая метаплазия), а также отсутствие значительной инфильтрации лейкоцитами в отличие от картины, характерной для *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита (рис. 1, 2).

Ввиду наличия у пациента антител к внутреннему фактору Кастла и к париетальным клеткам желудка, а также на основании данных гистологического исследования, не остается сомнений, что у пациента имеет место аутоиммунный атрофический гастрит. Кроме того, антитела к внутреннему фактору могут

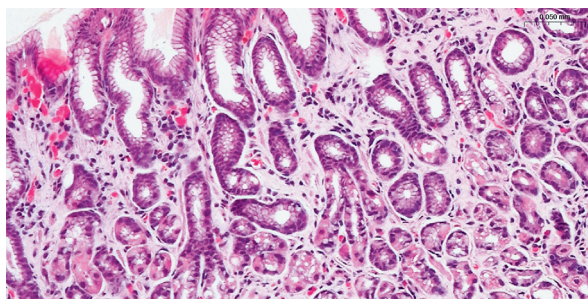


Рис. 1. Хронический слабовыраженный лимфоплазматический гастрит тела желудка низкой степени активности с выраженной атрофией и псевдопилорической метаплазией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. Chronic mild lymphoplasmocytic gastritis of the gastric body with a low degree of activity with severe atrophy and pseudopyloric metaplasia. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

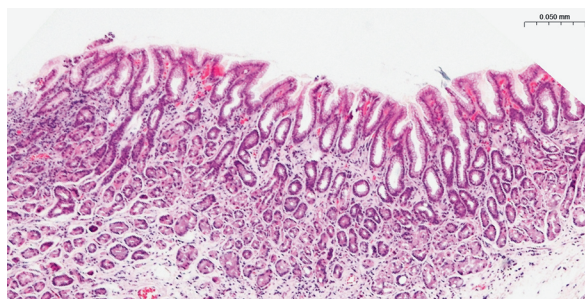


Рис. 2. Хронический слабовыраженный лимфоплазматический гастрит тела желудка низкой степени активности с выраженной атрофией и псевдопилорической метаплазией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 2. Chronic mild lymphoplasmocytic gastritis of the stomach body of low activity with severe atrophy and pseudopyloric metaplasia. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$

быть маркером синдрома полиэндокринопатии и могут встречаться у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, с сахарным диабетом 1-го типа, диффузным токсическим зобом, а также болезнью Аддисона.

Принимая во внимание вышесказанное, единственной тактикой для данного пациента является контрольная гастроскопия с прицельной биопсией патологических участков с интервалами 1–2 года, а также восполнение дефицита витамина B_{12} , гастропротективная терапия препаратами висмута или ребамипидом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют два основных методических подхода к оценке хронического атрофического гастрита как предракового заболевания желудка: инвазивное исследование, требующее гистологического анализа образцов биопсии, взятых во время эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта, что является «золотым стандартом» диагностики, и различные неинвазивные серологические исследования с использованием маркеров функции желудка. На данный момент специфической терапии ХАГ не существует, однако необходимо вовремя выявлять *H. pylori* и проводить эрадикационную терапию с целью предотвращения развития кишечной метаплазии и рака желудка. Основой лечения ХАГ является профилактика, которая заключается в периодическом мониторинговании состояния слизистой оболочки желудка, отказе от курения, солевых продуктов питания, а также повышенном внимании со стороны врачей к пациентам,

которые имеют аутоиммунные заболевания, такие как сахарный диабет 1-го типа и аутоиммунные тиреопатии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Hall S.N., Appelman H.D. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(11):1327–1331. DOI: 10.5858/arpa.2019-0345-RA.
- Li Y., Xia R., Zhang B., Li C. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2018;37(3): 241–259.
- Пегашева И.Л., Павлович И.М., Гордиенко А.В., Чирский В.С., Ерохина А.А., Сварваль А.В. Влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A и Vac A) на предраковые изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;5:67–71. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71.
- Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449–490. DOI: 10.1128/CMR.00054-05.
- Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):677. DOI: 10.3390/toxins11110677.
- Balendra V., Amoroso C., Galassi B., Esposto J., Bareggi C., Luu J., Scaramella L., Ghidini M. High-Salt Diet Exacerbates *H. Pylori* Infection and Increases Gastric Cancer Risks. *J Pers Med.* 2023;13(9):1325. DOI: 10.3390/jpm13091325.
- Nieminen A.A., Kontto J., Puolakkainen P. et al. Long-term gastric cancer risk in male smokers with atrophic corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54:145–151.
- Kim K., Chang Y., Ahn J. et al. Body Mass Index and Risk of Intestinal Metaplasia: A Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:789–797.
- Hirabayashi M., Inoue M., Sawada N. et al. Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: A population-based cohort study in A Japanese population. *Cancer Epidemiol.* 2019;63:101622. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101622.
- Massironi S., Zilli A., Elvevi A. et al. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* 2019;18:215–222.
- Lenti M.V., Miceli E., Cococcia S. et al. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:167–175.
- Utiyama S.R., De Bem R.S., Skare T.L. et al. Anti-parietal cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *J Endocrinol Invest.* 2018;41:523–532.
- Kozhakhmetova A., Wyatt R.C., Caygill C. et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol.* 2018;192:251–258.
- Kalkan C., Soykan I. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis. *Eur J Int Med.* 2016;31:79–83.
- Drnovsek J., Homan M., Zidar N., Smid L.M. Pathogenesis and potential reversibility of intestinal metaplasia — a milestone in gastric carcinogenesis. *Radiol Oncol.* 2024;58(2):186–195. DOI: 10.2478/raon-2024-0028.
- Annibale B., Esposito G., Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2020;14(2):93–102. DOI: 10.1080/17474124.2020.1718491.
- Conti L., Annibale B., Lahner E. Autoimmune Gastritis and Gastric Microbiota. *Microorganisms.* 2020;8:1827. DOI: 10.3390/microorganisms8111827.
- Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc.* 2022;34:700–713. DOI: 10.1111/den.14175.
- Lenti M.V., Miceli E., Vanoli A., Klersy C., Corazza G.R., Di Sabatino A. Time course and risk factors of evolution from potential to overt autoimmune gastritis. *Dig Liver Dis.* 2022;54:642–644. DOI: 10.1016/j.dld.2021.10.001.
- Miceli E., Lenti M.V., Gentile A., Gambini G., Petrucci C., Pitotti L., Mengoli C., Di Stefano M., Vanoli A., Luinetti O. et al. Long-term natural history of autoimmune gastritis: Results from a prospective, monocentric series. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(5):837–845. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002619.
- Terao S., Suzuki S., Yaita H., Kurahara K., Shunto J., Furuta T., Maruyama Y., Ito M., Kamada T., Aoki R. et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc.* 2020;32:364–372.
- Takao T., Ishikawa T., Ando T., Takao M., Matsumoto T., Isozaki Y., Okita M., Nagao Y., Oyama H., Yokoyama K., Tatebe A., Uchiyama K., Handa O., Takagi T., Yagi N., Kokura S., Naito Y., Yoshikawa T. Multifaceted Assessment of Chronic Gastritis: A Study of Correlations between Serological, Endoscopic, and Histological Diagnostics. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;631461.
- Sun L.P., Gong Y.H., Wang L., Yuan Y. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6562–7.
- Wu K.C., Li H.T., Qiao T.D. et al. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen. *Chin J Dig Dis.* 2004;5(1):22–27. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2004.00148.x.
- Дрыгина Л.Б., Пояркова Н.А., Саблин О.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Экспе-

- риментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;2:27–31.
26. Shi Y., Wei N., Wang K., Tao T., Yu. F., Lv B. Diagnostic value of artificial intelligence-assisted endoscopy for chronic atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis. 2023;10:1134980.
27. Zhang Y., Li F., Yuan F., Zhang K., Huo L., Dong Z., Lang Y., Zhang Y., Wang M., Gao Z., Qin Z., Shen L. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence. *Dig Liver Dis.* 2020;52(5):566–572. DOI: 10.1016/j.dld.2019.12.146.
28. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10). Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина; 2019.
29. Саранцев Б.В. Система OLGA новый подход в диагностике и лечении хронических гастритов. *Современные технологии в медицине.* 2010;3:71–72.
30. Намоева Э.Э., Торохова С.В., Пеньков Д.Г., Замятина Ю.Е. Коллагены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта: педиатрические аспекты. *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(1):75–81. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.34.62.007.
31. Кизимова О., Фоминых Ю., Насыров Р., Успенский Ю., Косарева А., Никитина Д. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования. *Университетский терапевтический вестник.* 2023;5(4):177–187. DOI: 10.56871/UTJ.2023.91.33.016.
32. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. М.: Медицина; 1993. EDN: ZTWAXZ.
33. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Di Sabatino A., Meggio A., Cesaro P., Lenti M.V., Annibale B., Corazza G.R. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1621–1632. DOI: 10.1016/j.dld.2019.09.016.
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(5):53–74.
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
36. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med.* 2019;8:1498. DOI: 10.3390/jcm8091498.
37. Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Цитопротекторная терапия при сочетанном течении желчнокаменной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *University Therapeutic Journal.* 2024;6(S2):104. EDN: BEQTRK.
38. Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Успенский Ю.П. Сравнительное исследование комбинации Ребамипида и омепразола с монотерапией Омепразолом у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перенесенной холецистэктомией. *University Therapeutic Journal.* 2023;5(4):125–136. DOI: 10.56871/UTJ.2023.68.52.012.
39. Гнутов А.А., Фоминых Ю.А., Калинина Е.Ю. Клинико-морфологические особенности патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией. *University Therapeutic Journal.* 2023;5(S):63.
40. Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Насыров Р.А. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;2(198):121–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130.
41. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта. *Фарматека.* 2021;28(2):54–59. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59.
42. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит.* 2020;37:11–16. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16.

REFERENCES

1. Hall S.N., Appelman H.D. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(11):1327–1331. DOI: 10.5858/arpa.2019-0345-RA.
2. Li Y., Xia R., Zhang B., Li C. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2018;37(3):241–259.
3. Pegasheva I.L., Pavlovich I.M., Gordienko A.V., Chyrskiy V.S., Erokhina A.A., Swarwal A.V. Influence of pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* (Cag A and Vac A) on precancerous changes of gastric mucosa in patients with chronic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;5:67–71. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71.

4. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449–490. DOI: 10.1128/CMR.00054-05.
5. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):677. DOI: 10.3390/toxins11110677.
6. Balendra V., Amoroso C., Galassi B., Esposto J., Bareggi C., Luu J., Scaramella L., Ghidini M. High-Salt Diet Exacerbates *H. Pylori* Infection and Increases Gastric Cancer Risks. *J Pers Med.* 2023;13(9):1325. DOI: 10.3390/jpm13091325.
7. Nieminen A.A., Kontto J., Puolakkainen P. et al. Long-term gastric cancer risk in male smokers with atrophic corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54:145–151.
8. Kim K., Chang Y., Ahn J. et al. Body Mass Index and Risk of Intestinal Metaplasia: A Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:789–797.
9. Hirabayashi M., Inoue M., Sawada N. et al. Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: A population-based cohort study in A Japanese population. *Cancer Epidemiol.* 2019;63:101622. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101622.
10. Massironi S., Zilli A., Elvevi A. et al. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* 2019;18:215–222.
11. Lenti M.V., Miceli E., Cococcia S. et al. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:167–175.
12. Utiyama S.R., De Bem R.S., Skare T.L. et al. Anti-parietal cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *J Endocrinol Invest.* 2018;41:523–532.
13. Kozhakhmetova A., Wyatt R.C., Caygill C. et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol.* 2018;192:251–258.
14. Kalkan C., Soykan I. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis. *Eur J Int Med.* 2016;31:79–83.
15. Drnovsek J., Homan M., Zidar N., Smid L.M. Pathogenesis and potential reversibility of intestinal metaplasia — a milestone in gastric carcinogenesis. *Radiol Oncol.* 2024;58(2):186–195. DOI: 10.2478/raon-2024-0028.
16. Annibale B., Esposito G., Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2020;14(2):93–102. DOI: 10.1080/17474124.2020.1718491.
17. Conti L., Annibale B., Lahner E. Autoimmune Gastritis and Gastric Microbiota. *Microorganisms.* 2020;8:1827. DOI: 10.3390/microorganisms8111827.
18. Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc.* 2022;34:700–713. DOI: 10.1111/den.14175.
19. Lenti M.V., Miceli E., Vanoli A., Klersy C., Corazza G.R., Di Sabatino A. Time course and risk factors of evolution from potential to overt autoimmune gastritis. *Dig Liver Dis.* 2022;54:642–644. DOI: 10.1016/j.dld.2021.10.001.
20. Miceli E., Lenti M.V., Gentile A., Gambini G., Petrucci C., Pitotti L., Mengoli C., Di Stefano M., Vanoli A., Luinetti O. et al. Long-term natural history of autoimmune gastritis: Results from a prospective, monocentric series. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(5):837–845. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002619.
21. Terao S., Suzuki S., Yaita H., Kurahara K., Shunto J., Furuta T., Maruyama Y., Ito M., Kamada T., Aoki R. et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc.* 2020;32:364–372.
22. Takao T., Ishikawa T., Ando T., Takao M., Matsumoto T., Isozaki Y., Okita M., Nagao Y., Oyamada H., Yokoyama K., Tatebe A., Uchiyama K., Handa O., Takagi T., Yagi N., Kokura S., Naito Y., Yoshikawa T. Multifaceted Assessment of Chronic Gastritis: A Study of Correlations between Serological, Endoscopic, and Histological Diagnostics. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;63:1461.
23. Sun L.P., Gong Y.H., Wang L., Yuan Y. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6562–7.
24. Wu K.C., Li H.T., Qiao T.D. et al. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen. *Chin J Dig Dis.* 2004;5(1):22–27. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2004.00148.x.
25. Drygina L.B., Poyarkova N.A., Sablin O.A. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2010;2:27–31. (In Russian).
26. Shi Y., Wei N., Wang K., Tao T., Yu F., Lv B. Diagnostic value of artificial intelligence-assisted endoscopy for chronic atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis. 2023;10:1134980.
27. Zhang Y., Li F., Yuan F., Zhang K., Huo L., Dong Z., Lang Y., Zhang Y., Wang M., Gao Z., Qin Z., Shen L. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence. *Dig Liver Dis.* 2020;52(5):566–572. DOI: 10.1016/j.dld.2019.12.146.
28. Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G. Lifetime pathological and anatomical diagnostics of diseases of the digestive system (class XI ICD-10). Clinical guidelines. Moscow: Practical Medicine; 2019. (In Russian).
29. Sarancev B.V. The OLGA system is a new approach to the diagnosis and treatment of chronic gastritis. Modern technologies in medicine. 2010;3:71–72. (In Russian).
30. Nagoeva E.E., Dorokhova S.V., Penkov D.G., Zamyatina Yu. E. Collagens in the mucous membrane of the

- gastrointestinal tract: pediatric aspects. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):75–81. (In Russian). DOI: 10.56871/CmN-W.2024.34.62.007.
31. Kizimova O., Fominykh Yu., Nasyrov R., Uspenskiy Yu., Kosareva A., Nikitina D. Morphological features of chronic gastroduodenitis in patients after cholecystectomy: results of an original study. *University Therapeutic Bulletin*. 2023;5(4):177–187. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2023.91.33.016.
32. Aruin L.I., Grigoriev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. *Chronic gastritis*. Moscow: Medicine; 1993. (In Russian). EDN: ZTWAXZ.
33. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Di Sabatino A., Meggio A., Cesaro P., Lenti M.V., Annibale B., Corazza G.R. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1621–1632. DOI: 10.1016/j.dld.2019.09.016.
34. Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D. et al. Early detection of oncological diseases of the digestive organs (methodological guide of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Oncologists of Russia for primary care physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2019;29(5):53–74. (In Russian).
35. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
36. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8:1498. DOI: 10.3390/jcm8091498.
37. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Cytoprotective therapy in the combined course of gallstones and gastroesophageal reflux disease. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(S2):104. (In Russian). EDN: BEQTRK.
38. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Uspenskiy Yu.P. Comparative study of the combination of Rebamipide and Omeprazole with Omeprazole monotherapy in patients with gastroesophageal reflux disease and undergone cholecystectomy. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(4):125–136. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2023.68.52.012.
39. Gnutov A.A., Fominykh Yu.A., Kalinina E.Yu. Clinical and morphological features of esophageal pathology in patients with previous cholecystectomy. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(S):63. (In Russian).
40. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Nasyrov R.A. Features of esophageal damage in postcholecystectomy syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;2(198):121–130. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130.
41. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastroesophageal reflux and biliary tract pathology. *Pharmateka*. 2021;28(2):54–59. (In Russian). DOI: 10.18565/pharmateka.2021.2.54-59.
42. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastroesophageal reflux: current state of the problem. *Medical alphabet*. 2020;37:11–16. (In Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16.

УДК 616.34-002-097-053.2-07
DOI: 10.56871/UTJ.2025.68.97.015

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ БОЛЕЗНИ ВКЛЮЧЕНИЯ МИКРОВОРСИН. ОПЫТ ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА НА УЧАСТКЕ

© Мария Олеговна Ревна, Ирина Михайловна Гайдук, Анна Александровна Калинина

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

Контактная информация: Ирина Михайловна Гайдук — д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура. E-mail: sheveluk@inbox.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662> SPIN: 5207-5355

Для цитирования: Ревна М.О., Гайдук И.М., Калинина А.А. Клинический случай семейной болезни включения микроворсин. Опыт ведения ребенка на участке. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):156–165.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.68.97.015>

Поступила: 19.02.2025

Одобрена: 04.04.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Болезнь включения микроворсин — аутомно-рецессивная наследственная энтеропатия, вызванная гетерогенными мутациями в гене миозина *Vb*. Клиническая картина включает тяжелую диарею, следствием которой является развитие метаболического ацидоза и гипотонической дегидратации, нарушение всасывания питательных веществ, белково-энергетическая недостаточность, патология почек, поражение печени и задержка психомоторного развития. Морфологически заболевание характеризуется отсутствием или укорочением микроворсин, а также наличием включений и накоплением гранул в апикальной части. В течение нескольких лет исследователи считали, что включения в микроворсинках образуются в результате нарушения экзоцитоза. Дальнейшие исследования показали, что включения образуются в результате апикального эндоцитоза щеточной каймы. Аномальное строение микроворсин энтероцитов приводит к нарушению всасывания питательных веществ и жидкости и способствует развитию тяжелой хронической диареи, электролитным нарушениям и обезвоживанию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, дети, симптомы, диагностические критерии

A CLINICAL CASE OF A FAMILIAL DISEASE INVOLVING MICROVILLI. THE EXPERIENCE OF LEADING A CHILD ON THE SITE

© Maria O. Revnova, Irina M. Gaiduk, Anna A. Kalinina

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

Contact information: Irina M. Gaiduk — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics named after academician A.F. Tur. E-mail: sheveluk@inbox.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662> SPIN: 5207-5355

For citation: Revnova MO, Gaiduk IM, Kalinina AA. A clinical case of a familial disease involving microvilli. The experience of leading a child on the site. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):156–165.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.68.97.015>

Received: 19.02.2025

Revised: 04.04.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Microvillous inclusion disease is an autosomal recessive hereditary enteropathy due to heterogeneous mutations in the myosin *Vb* gene. The clinical picture includes severe diarrhea, which results in the development of metabolic acidosis and hypotonic dehydration, impaired absorption of nutrients, protein-energy malnutrition, renal pathology, liver damage, and psychomotor retardation. Morphologically, the disease is characterized by the absence or

shortening of microvilli, as well as the presence of inclusions and accumulation of granules in the apical part. For several years, researchers believed that inclusions in microvilli were formed as a result of impaired exocytosis. Further studies showed that inclusions are formed as a result of apical endocytosis of the brush border. Abnormal structure of enterocyte microvilli leads to impaired absorption of nutrients and fluid and contributes to the development of severe chronic diarrhea, electrolyte disturbances, and dehydration.

KEYWORDS: clinical case, children, symptoms, diagnostic criteria

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь включения микроворсин (microvillus inclusion disease — MVID) — аутомно-рецессивная наследственная энтеропатия [1, 2], обусловленная гетерогенными мутациями в гене миозина *Vb* (*MYO5B*) [3, 4, 7]. Клинически проявляется в виде тяжелой профузной водянистой диареи [5], приводящей к развитию метаболического ацидоза и гипотонической дегидратации, кроме того, отмечаются нарушение всасывания питательных веществ, белково-энергетическая недостаточность, патология почек, поражение печени и задержка психомоторного развития [5, 6, 8]. Морфологически MVID характеризуется отсутствием или укорочением микроворсин, а также наличием включений и накоплением гранул в апикальной части [4, 9].

Ген *MYO5B* располагается на хромосоме 18q21.1 и кодирует белок миозин Vb (*MYO5B*) [4, 7]. Белок *MYO5B* — важный фактор, определяющий полярность эпителиальных клеток и регулирующий перемещение компонентов щеточной каймы, белков-транспортёров, ферментов к апикальной поверхности энтероцитов [7, 10, 11]. *MYO5B* состоит из моторного домена, центрального домена, который может связываться с 6 кальмодулинами [12, 13] для повышения жесткости, и хвостового домена, который может связываться с группами транспортных везикул при одновременном взаимодействии с RAB (Ras-related protein — RAB8a, RAB10, RAB11a) — гуанозинтрифосфатазами, участвующими в транспорте белка и липидов к плазматической мембране [4, 7, 14].

В энтероцитах транспорт веществ обусловлен клеточной полярностью и распределением белков-транспортёров на апикальной и базальной мембранах [4, 11, 15]. Мутации в гене *MYO5B* нарушают транспорт везикул с грузом к апикальной мембране [4, 7], что приводит к потере полярности и накоплению апикальных переносчиков в RAB11A- и RAB8A-положительных везикулах под апи-

кальной поверхностью [14]. Основным морфологическим проявлением MVID является образование цитоплазматических включений микроворсин [16, 17].

В течение нескольких лет исследователи считали, что включения в микроворсинках образуются в результате нарушения экзоцитоза [18]. Это предположение обосновывалось накоплением PAS-положительных гранул в апикальной цитоплазме энтероцитов. В последующем К. Рейншаген и другие исследователи предположили апикальный эндоцитарный механизм возникновения включений [19], так как в биоптатах пациентов с MVID обнаружили апикальное поглощение катионного ферритина микроворсинами [4, 10]. В дальнейшем благодаря исследованиям мышиных моделей, повторяющих основные фенотипы MVID, было установлено, что включения образуются в результате апикального эндоцитоза щеточной каймы, так как они выстланы микроворсинами и содержат белки апикальной мембраны [20, 21]. Таким образом, компоненты щеточной каймы, транспортёры и ферменты теряют апикальную локализацию, что, в свою очередь, вызывает функциональную неполноценность энтероцитов. Потеря полярности кишечного эпителия приводит к нарушению транспорта ионов, нарушается экспрессия основных переносчиков, контролирующих транспорт жидкости и электролитов, а именно натрий-водородного ионообменника (NHE3) и хлоридно-бикарбонатного ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) анионообменника (DRA/down-regulated in adenoma) [4, 10, 11]. Кроме того, для MVID характерна морфологическая картина атрофии и разрежения микроворсин, что обусловлено не только нарушением процессов пролиферации и дифференцировки, но и апоптозом энтероцитов [17]. При мутации в гене *MYO5B* наблюдается нарушение фосфорилирования белка YAP1 (yes-associated protein 1, ко-регулятор транскрипции), которое приводит к задержке переключения процесса пролиферации на дифференцировку, тем самым нарушая созревание и формирование

«криптоподобного» фенотипа энтероцитов [4, 7, 10, 22]. Таким образом, аномальное строение микроворсин энтероцитов нарушает всасывание питательных веществ и жидкости, ионный обмен, что, в свою очередь, способствует тяжелой хронической диарее, электролитным нарушениям и обезвоживанию [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ РЕБЕНКА

Пациент К., 1 год 7 месяцев. Жалобы: с рождения отмечалась задержка стула, затем обильная диарея до 15 раз в сутки, малое количество мочи, низкая прибавка в весе.

Анамнез жизни. Ребенок от 4-й беременности, 3-х родов на 39-й неделе. Родители — носители мутаций в гене *MYO5B*. Вес при рождении — 3590 г, длина тела — 51 см. Состояние тяжелое, тяжесть обусловлена нарастающей дыхательной недостаточностью, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) — 50 в минуту, кожные покровы цианотичные, мышечная гипотония, гипорефлексия. Из верхних дыхательных путей обильное отделяемое — мекониальные воды. Учитывая брадикардию, нерегулярное дыхание, аспирацию околоплодных вод, была проведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Сибс умер в 4 месяца в Научном центре здоровья детей Российской академии медицинских наук (НЦЗД РАМН) от полиорганной недостаточности на фоне MVID (мутации в гене *MYO5B* в 6-м (с.664A >T) и 7-м (с.782 T>C) экзонах). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Анамнез заболевания. Учитывая отягощенный семейный анамнез и характерные клинические проявления, пациенту в возрасте 1 месяца жизни была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки и электронной микроскопией биоптатов. При исследовании выявлено, что рельеф ворсин в тощей кишке сглажен, эпителиальный слой уплощен, определялась умеренная инфильтрация мононуклеарами в собственной пластинке слизистого слоя. В зрелых энтероцитах обнаружена атрофия микроворсинок, а в некоторых и полное их отсутствие. Выявлено субапикальное скопление осмофильных гранул, а также кисты, в полости которых видны микроворсины, содержащие липосомоподобные включения. Укороченные,

разреженные микроворсинки видны в энтероцитах крипт. Генетическое исследование позволило выявить мутацию в гене *MYO5B*: с.782 T>C и подтвердить диагноз.

В дальнейшем был госпитализирован в стационар в возрасте 3 месяцев (рост — 53 см, масса тела — 3789 г) и 7 месяцев (рост — 65 см, масса тела — 5300 г) в состоянии средней степени тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена эксикозом вследствие больших потерь жидкости со стулом, а также метаболическими и электролитными нарушениями, нутритивной недостаточностью и снижением диуреза. При госпитализации получал комплексную терапию, направленную на купирование симптомов эксикоза и нормализацию метаболических и электролитных нарушений. После выписки наблюдался амбулаторно и получал лечение на участке.

Объективный осмотр. На момент осмотра ребенку 1 год и 7 месяцев, жалобы матери на диарею (до 15 раз в сутки), малое количество мочи, невозможность расширения энтерального кормления, отказ от смеси. Масса тела — 8350 г, длина тела — 76 см, ИМТ (индекс массы тела) — 14,4 кг/м², WHOAnthro: рост/вес = -1,86 z-score, рост/возраст = -2,62 z-score, вес/возраст = -2,71 z-score, ИМТ/возраст = -1,36 z-score, уровень физического развития очень низкий.

Общее состояние тяжелое по заболеванию, стабильное. Сознание ясное. Положение активное. Температура тела 36,7 °C. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, умеренной влажности, отеков не наблюдается, тургор тканей снижен. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые. Мышечная масса умеренно снижена, гипотонус мышц. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно. Костная система без деформаций. Лимфатические узлы эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Грудная клетка правильной формы, без деформаций. Дыхание через нос, свободное, пуэрильное, аускультативно проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД — 24 в минуту. Пульс симметричный, ритмичный, обычного напряжения и наполнения, ЧСС — 110 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные, звучные, без патологических шумов. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1 из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный/жидкий 13–15 раз в сутки. Диурез 120 мл. Получает парентеральное питание, потери со стулом 1200–1300 мл/сут.

Таблица 1

Лабораторные исследования

Table 1

Laboratory tests

Общий (клинический) анализ крови развернутый / Complete (clinical) blood test		
Исследование уровня эритроцитов в крови / Examination of the level of red blood cells in the blood	3,83×10 ¹² /л / /l	3,7–5,15
Гемоглобин (HGB) / Hemoglobin (HGB)	105 г/л / g/l	102,0–134,0
MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) / MCH (average hemoglobin content in red blood cells)	25,3 Пг/PG	23,5–31,0
MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) / MCHC (mean hemoglobin concentration in red blood cell)	322 г/л / g/l	300,0–350,0
MCV (средний объем эритроцитов) / MCV (mean red blood cell volume)	78,5 фл / fl	72,0–93,0
RDW-CV (ширина распределения эритроцита по объему) / RDW-CV (red blood cell volume distribution width)	13,7 %	11,5–15,0
RDW-SD (ширина распределения эритроцита по объему) / RDW-SD (red blood cell volume distribution width)	39,2 фл/ fl	39,0–51,0
Оценка гематокрита / Hematocrit Score	30,1%	31,5–40,5
Исследование уровня лейкоцитов в крови / Examination of the level of leukocytes in the blood	11,04×10 ⁹ /л / l	4,0–12,0
Нейтрофилы (Neut#) / Neutrophilia (Neut#)	1,84×10 ⁹ /л / l	1,5–10,5
Нейтрофилы (Neut%) / Neutrophilia (Neut%)	16,7%	22,0–63,0
Эозинофилы (Eos#) / Eosinophils (Eos#)	0,15×10 ⁹ /л / l	0,03–0,7
Эозинофилы (Eos%) /Eosinophils (Eos%)	1,4%	0,5–5,0
Базофилы (Bas#) / Basophilus (Bas#)	0,01×10 ⁹ /л/ l	0,0–0,2
Базофилы (Bas%) / Basophilus (Bas%)	0,1%	0,0–1,5
Лимфоциты/ Lymphocytes	8,34×10 ⁹ /л / l	3,0–10,0
Лимфоциты (%) / Lymphocytes (%)	75,5%	32,0–63,0
Моноциты (Моно#) / Monocyte (Моно#)	0,7×10 ⁹ /л / l	0,15–1,2
Моноциты (Моно%) / Monocyte (Моно%)	6,3%	1,5–10,5
Тромбоциты (PLT) / Trombocyte (PLT)	394×10 ⁹ /л / l	150,0–490,0
Тромбокрит (PCT) / Thrombocrit (PCT)	0,39%	0,19–0,39
PDW (распределение тромбоцитов по объему) / PDW (platelet distribution by volume)	15,7 фл/ fl	9,6–15,2
MPV (средний объем тромбоцитов) / MPV (mean platelet volume)	10 фл/ fl	9,2–12,0
Исследование скорости оседания эритроцитов / Study of erythrocyte sedimentation rate	2 мм/ч / mm/h	1,0–15,0
Биохимический анализ крови / Biochemical blood test		
АСТ (аспартатаминотрансфераза) / AST (aspartate aminotransferase)	35,6 ед/л /u/l	23,0–46,0
АЛТ (аланинаминотрансфераза)/ ALT (alanine transaminase)	35,4 ед/л / u/l	10,0–25,0
Общий белок / Total protein	51,3 г/л / g/l	59,0–72,0
Альбумин / Albumin	36,9 г/л / g/l	38,0–47,0
Билирубин общий / Total bilirubin	6,3 мкмоль/л / μmol/l	2,2–21,0
Билирубин прямой / Bilirubin Direct	2,2 мкмоль/л / μmol/l	0,1–1,8
Глюкоза / Glucose	3,25 мкмоль/л / μmol/l	3,30–5,00
Креатинин / Creatinine	27 мкмоль/л / μmol/l	13–35
Мочевина / Urea	6,7 ммоль/л / mmol/l	2,8–7,2

Продолжение табл. 1 / Continuation of the table 1

Общий (клинический) анализ крови развернутый / Complete (clinical) blood test		
Калий / Potassium	4,5 ммоль/л / mmol/l	3,5–5,1
Натрий / Sodium	139,4 ммоль/л / mmol/l	136,0–146,0
Хлориды / Chlorides	107,7 ммоль/л / mmol/l	101,0–109,0
Фосфор / Phosphorus	1,50 ммоль/л / mmol/l	1,40–2,33
Альфа-амилаза / Alpha-amylase	3,7 МЕ/л / IU/L	22–80
Коагулограмма / Coagulology		
D-димеры / D-dimers	0,25 мг/л / mg/l	0,00–0,50
АПТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) / APTT (activated partial thromboplastin time)	35,3 с / s	24,0–36,0
ПТВ (протромбиновое время) / Prothrombin time	15,40 с / s	12,00–18,00
ПТИ (протромбиновый индекс) / Prothrombin index	89,90%	70,00–130,00
МНО (международное нормализованное отношение) / INR (International normalized ratio)	1,07 ед / u	0,85–1,15
Тромбиновое время / Thrombin time	19,80 с / s	14,00–20,00
Фибриноген / Fibrinogen	1,48 г/л / g/l	2,00–4,00
Общий (клинический) анализ мочи / General (clinical) urinalysis		
Дрожжевые грибы (микроскопическое исследование) / Yeast fungi (microscopic examination)	0	0,0–0,7
Исследование уровня билирубина в моче / Examination of the level of bilirubin in urine	Не обнаружены / Not detected	0,0–17,0
Исследование уровня глюкозы в моче / Examination of glucose levels in urine	Не обнаружены / Not detected	0,0–2,8
Лейкоциты (микроскопическое исследование) / Leukocytes (microscopic examination)	0,4	0,0–2,7
Обнаружение кетоновых тел в моче / Detection of ketone bodies in urine	Не обнаружены / Not detected	0,0–1,5
Оксалаты / Oxalates	0 в поле зрения / within eyeshot	
Определение белка в моче / Determination of protein in urine	Не обнаружены / Not detected	0,0–0,3
Определение концентрации водородных ионов (pH) мочи / Determination of the concentration of hydrogen ions (pH) in urine	8,5	5,0–7,0
Определение удельного веса (относительной плотности) мочи / Determination of the specific gravity (relative density) of urine	1,031	1,005–1,03
Плоский эпителий / Squamous epithelium	0,1	0,0–1,1
Прозрачность / Transparency	Прозрачная / Transparent	
Слизь (MUCS) / Mucus (MUCS)	+++	
Уробилиноген / Urobilinogen	Отрицательный / Negative	0,0–35,0
Цвет / Color	Соломенно-желтый / Straw yellow	
Цилиндры гиалиновые / Hyaline cylinders	0	0,0–0,5
Эритроциты (RBC) / Erythrocyte (RBC)	0,6	0,0–2,3
Копрограмма / Coprogram		
Яйца гельминтов / Helminth eggs	Не обнаружены / Not detected	Не обнаружены / Not detected

Окончание табл. 1 / Ending of the table 1

<i>Общий (клинический) анализ крови развернутый / Complete (clinical) blood test</i>		
Консистенция / Consistency	Жидкий / Liquid	
Цвет / Color	Желтый / Yellow	
Слизь / Mucus	Нет / No	
pH	Щелочная / Alkaline	
Стеркобилин / Sterkobilin	Присутствует / Present	Присутствует / Present
Билирубин / Bilirubin	Отсутствует / No	
Детрит / Detritus	1–2	3
Перевариваемые мышечные волокна / Digestible muscle fibers	1–3	Отсутствуют / No
Частично перевариваемые мышечные волокна / Partially digestible muscle fibers	0	
Лейкоциты / Leukocytes	0	Отсутствуют / No
Эритроциты / Erythrocytes	0	Отсутствуют / No
Нейтральный жир / Neutral fat	Нет / No	Отсутствует / No
Жирные кислоты / Fatty acids	Нет / No	Отсутствуют / No
Мыла / Soap	Нет / No	Небольшое количество / Small amount
Крахмал внутриклеточный / Intracellular starch	Небольшое количество / Small amount	Отсутствует / No
Крахмал внеклеточный / Extracellular starch	Умеренное количество / Moderate amount	Отсутствует / No
Йодофильная флора / Iodophilic flora	Нет / No	Отсутствует / No
Растительная клетчатка (непереваримая) / Vegetable fiber (indigestible)	Небольшое количество / Small amount	
Растительная клетчатка (переваримая) / Vegetable fiber (digestible)	Небольшое количество / Small amount	Отсутствует / No
Простейшие / Protozoa	Нет / No	Не обнаружены / Not detected
Дрожжевые грибы / Yeast fungi	Споры — умеренное количество / Spores — moderate amount	Не обнаружены / Not detected

Лечение. В настоящее время этиотропной терапии MVID не существует. Основным вариантом лечения пациентов с данной патологией является пожизненное полное парентеральное питание (ППП). С целью компенсации потерь жидкости и электролитов со стулом и обеспечения организма питательными веществами для роста и развития питание

должно быть гиперкалорийным, однако его применение не купирует диарейный синдром, а осложнения, ассоциированные с его применением, остаются одной из главных причин летального исхода [23].
Одним из наиболее частых осложнений является катетер-ассоциированный сепсис. Другим опасным для жизни осложнением

длительного ППП является печеночная недостаточность (стеатоз, холестаз с возможным развитием цирроза печени). Соевые липиды, богатые омега-6 жирными кислотами, в составе ППП обладают гепатотоксическим действием [24, 26]. Кроме того, введение гипертонического раствора глюкозы приводит к атрофии и дисфункции поджелудочной железы за счет подавления стимулирующего воздействия холецистокинина на поджелудочную железу, о чем свидетельствует повышенный уровень амилазы в сыворотке крови. К тому же неблагоприятное воздействие на клетки протоков поджелудочной железы оказывает значительное повышение уровня желчных кислот после начала парентерального питания [25].

Все вышеизложенные данные учитываются в ведении ребенка, в связи с чем 1 раз в две недели проводятся анализы крови и мочи, контроль уровня белка, амилазы, глюкозы, печеночных ферментов АЛТ (аланин-аминотрансфераза), ГГТП (гамма-глутамил трансфераза), билирубина — таблица 1. Ежедневно измеряется количество стула. Участковый доктор осматривает ребенка 1 раз в месяц и при ухудшении состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь включения микроворсин — крайне редкое врожденное заболевание, характеризующееся возникновением водянистой диареи и мальабсорбции, при котором в энтероцитах накапливаются секреторные гранулы, а микроворсинки деформированы или отсутствуют [8, 14]. Нарушения всасывания приводят к серьезным последствиям, таким как задержка роста и развития, нутритивная недостаточность [27–29]. Многие механизмы, лежащие в основе данной патологии, до сих пор неизвестны, поэтому создание новых моделей мышей с удаленным геном *MYO5B*, которые воспроизводят характерные черты болезни включения микроворсин, а также исследования на клеточном и молекулярном уровнях, помогут раскрыть связь между клеточной транспортировкой и процессами всасывания [30, 31]. Таким образом, глубокое понимание патофизиологии MVID позволит разработать целенаправленные методы лечения конкретных симптомов, в частности диареи, устранив необходимость в длительном парентеральном питании [32]. Тем самым качество жизни пациентов значительно улучшится.

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

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

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

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canani R., Castaldo G., Bacchetta R. et al. Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:293–302. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.44.
2. Leng C., Rings EHM., de Wildt S.N., van IJendoorn SCD. Pharmacological and Parenteral Nutrition-Based Interventions in Microvillus Inclusion Disease. *J Clin Med.* 2020;10(1):22. DOI: 10.3390/jcm10010022.
3. Hassan K., Robay A., Al-Maraghi A., Nimeri N., Azam A.B., Al Shakaki A., Hamid E., Crystal R.G., Fakhro K.A. Novel MYO5B mutation in microvillous inclusion disease of Syrian ancestry. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2022;8(2):a006103. DOI: 10.1101/mcs.a006103.
4. Bowman D.M., Kaji I., Goldenring J.R. Altered MYO5B Function Underlies Microvillus Inclusion Disease: Opportunities for Intervention at a Cellular Le-

- vel. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;14(3):553–565. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.04.015.
5. Davidson G.P., Cutz E., Hamilton J.R. et al. Familial enteropathy: a syndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive, and hypoplastic villus atrophy. *Gastroenterology*. 1978;75(5):783–790.
6. Шумилов П.В., Журавлева И.В., Амичба М.Д., Смольяникова А.Б., Дубровская М.И., Саркисян Е.А. Современные представления о болезни включений микроворсин. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(3):73–83. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-3-73-83.
7. Dhekne H.S., Pylypenko O., Overeem A.W., Zibouche M., Ferreira R.J., van der Velde K.J. et al. MYO5B, STX3, and STXBP2 mutations reveal a common disease mechanism that unifies a subset of congenital diarrheal disorders: A mutation update. *Hum Mutat*. 2018;39(3):333–344. DOI: 10.1002/humu.23386.
8. Aldrian D., Vogel G.F., Frey T.K., Ayyıldız Civan H., Aksu Ü., Avitzur Y., Ramos Boluda E., Çakır M., Demir A.M., Deppisch C. et al. Congenital Diarrhea and Cholestatic Liver Disease: Phenotypic Spectrum Associated with MYO5B Mutations. *J. Clin. Med*. 2021;10:481. DOI: 10.3390/jcm10030481.
9. Pournami F., Mk A.K., Panackal A.V., Nandakumar A., Prabhakar J., Jain N. Microvillus Inclusion Disease: A Rare Mutation of STX3 in Exon 9 Causing Fatal Congenital Diarrheal Disease. *J Pediatr Genet*. 2020;11(2):154–157. DOI: 10.1055/s0040-1716401.
10. Engevik A.C., Krystofiak E.S., Kaji I., Meyer A.R., Weis V.G., Goldstein A. et al. Recruitment of Polarity Complexes and Tight Junction Proteins to the Site of Apical Bulk Endocytosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(1):59–80. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.01.022.
11. Kravtsov D.V., Ahsan M.K., Kumari V., van Ijzendoorn S.C., Reyes-Mugica M., Kumar A. et al. Identification of intestinal ion transport defects in microvillus inclusion disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(1):G142–55. DOI: 10.1152/ajpgi.00041.2016.
12. Lever-Arm Mechanics of Processive Myosins Sun, Yujie et al. *Biophysical Journal*. 2022;101(1):1–11.
13. Purcell T.J., Morris C., Spudich J.A. & Sweeney H.L. Role of the lever arm in the processive stepping of myosin V. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2002;99(22):14159–14164. DOI: 10.1073/pnas.182539599.
14. Vogel G.F., Hess M.W., Pfaller K. et al. Towards understanding microvillus inclusion disease. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(3). DOI: 10.1186/s40348-016-0031-0.
15. Achler C., Filmer D., Merte C., Drenckhahn D. Role of microtubules in polarized delivery of apical membrane proteins to the brush border of the intestinal epithelium. *J Cell Biol*. 1989;109(1):179–189. DOI: 10.1083/jcb.109.1.179.
16. Duclaux-Loras R., Lebreton C., Berthelet J., Charbit-Henrion F., Nicolle O., Revenu deCourtis C. et al. UNC45A deficiency causes microvillus inclusion disease-like phenotype by impairing myosin VB-dependent apical trafficking. *J Clin Invest*. 2022;132(10):e154997. DOI: 10.1172/JCI154997.
17. Ensari A., Kelsen J., Russo P. Newcomers in paediatric GI pathology: childhood enteropathies including very early onset monogenic IBD. *Virchows Arch*. 2018;472(1):111–123. DOI: 10.1007/s00428-017-2197-9.
18. Новикова В.П., Воронцова Л.В. Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок. *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(5):31–35.
19. Reinshagen K., Naim H.Y., Zimmer K.P. Autophagocytosis of the apical membrane in microvillus inclusion disease. *Gut*. 2002;51(4):514–521. DOI: 10.1136/gut.51.4.514.
20. Melendez Jaime et al. Cdc42 Coordinates Proliferation, Polarity, Migration, and Differentiation of Small Intestinal Epithelial Cells in Mice *Gastroenterology*. 2013;145(4):808–819.
21. Knowles B.C., Weis V.G., Yu S., Roland J.T., Williams J.A., Alvarado G.S., Lapierre L.A., Shub M.D., Gao N., Goldenring J.R. Rab11a regulates syntaxin 3 localization and microvillus assembly in enterocytes. *J Cell Sci*. 2015;128(8):1617–1626. DOI: 10.1242/jcs.163303.
22. Sadiq M., Choudry O., Kashyap A.K., Velazquez D.M. Congenital diarrhea in a newborn infant: A case report. *World J Clin Pediatr*. 2019;8(3):43–48. DOI: 10.5409/wjcp.v8.i3.43.
23. Leng C., Sun Y., van Ijzendoorn SCD. Risk and Clinical Significance of Idiopathic Preterm Birth in Microvillus Inclusion Disease. *J Clin Med*. 2021;10(17):3935. DOI: 10.3390/jcm10173935.
24. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*. 2022;14:4480. DOI: 10.3390/nu14214480.
25. Zhang X., Zhou Y., Wan Y. et al. The association between parenteral nutrition and pancreatic injury in adult patients: a retrospective observational study. *Nutr Metab (Lond)*. 2022;19:73. DOI: 10.1186/s12986-022-00706-z.
26. Lopez-Delgado J.C., Grau-Carmona T., Mor-Marco E., Bordeje-Laguna M.L., Portugal-Rodriguez E., Lorenzo-Cardenas C., Vera-Artazcoz P., Macaya-Redin L., Llorente-Ruiz B., Iglesias-Rodriguez R. et al. Parenteral Nutrition: Current Use, Complications, and Nutrition Delivery in Critically Ill Patients. *Nutrients*. 2023;15:4665. DOI: 10.3390/nu15214665.
27. Jayawardena D., Alrefai W.A., Dudeja P.K., Gill R.K. Recent advances in understanding and managing malabsorption: focus on microvillus inclusion disease. *F1000Res*. 2019;8:F1000. Faculty Rev-2061. DOI: 10.12688/f1000research.20762.1.
28. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Цыбульский Э.К. и др. Неонатология. Том 2. М.: МЕДпресс-информ; 2004. EDN: QLGBMN.

29. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. СПб.: Фолиант; 1998. EDN: VAJKDL.
30. Weis V.G., Knowles B.C., Choi E., Goldstein A.E., Williams J.A., Manning E.H., Roland J.T., Lapierre L.A., Goldenring J.R. Loss of MYO5B in mice recapitulates Microvillus Inclusion Disease and reveals an apical trafficking pathway distinct to neonatal duodenum. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(2):131–157. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.11.009.
31. Schneeberger K., Vogel G.F., Teunissen H., van Ommen D.D., Begthel H., El Bouazzaoui L., van Vugt A.H., Beekman J.M., Klumperman J., Müller T., Janecke A., Gerner P., Huber L.A., Hess M.W., Clevers H., van Es J.H., Nieuwenhuis E.E., Middendorp S. An inducible mouse model for microvillus inclusion disease reveals a role for myosin Vb in apical and basolateral trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(40):12408–13. DOI: 10.1073/pnas.1516672112.
32. Keller J., Layer P. The Pathophysiology of Malabsorption. *Viszeralmedizin*. 2014;30(3):150–154. DOI: 10.1159/000364794.
1. Canani R., Castaldo G., Bacchetta R. et al. Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:293–302. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.44.
2. Leng C., Rings EHHM., de Wildt S.N., van IJzendoorn SCD. Pharmacological and Parenteral Nutrition-Based Interventions in Microvillus Inclusion Disease. *J Clin Med*. 2020;10(1):22. DOI: 10.3390/jcm10010022.
3. Hassan K., Robay A., Al-Maraghi A., Nimeri N., Az-zam A.B., Al Shakaki A., Hamid E., Crystal R.G., Fakhro K.A. Novel MYO5B mutation in microvillous inclusion disease of Syrian ancestry. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2022;8(2):a006103. DOI: 10.1101/mcs.a006103.
4. Bowman D.M., Kaji I., Goldenring J.R. Altered MYO5B Function Underlies Microvillus Inclusion Disease: Opportunities for Intervention at a Cellular Level. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;14(3):553–565. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.04.015.
5. Davidson G.P., Cutz E., Hamilton J.R. et al. Familial enteropathy: a syndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive, and hypoplastic villus atrophy. *Gastroenterology*. 1978;75(5):783–790.
6. Shumilov P.V., Zhuravleva I.V., Amichba M.D., Smolyannikova A.B., Dubrovskaya M.I., Sarkisyan E.A. Modern concepts of microvillous inclusion disease. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2024;22(3):73–83. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2024-3-73-83.
7. Dhekne H.S., Pylypenko O., Overeem A.W., Zibouche M., Ferreira R.J., van der Velde K.J. et al. MYO5B, STX3, and STXBP2 mutations reveal a common disease mechanism that unifies a subset of congenital diarrheal disorders: A mutation update. *Hum Mutat*. 2018;39(3):333–344. DOI: 10.1002/humu.23386.
8. Aldrian D., Vogel G.F., Frey T.K., Ayyıldız Civan H., Aksu Ü., Avitzur Y., Ramos Boluda E., Çakır M., Demir A.M., Deppisch C. et al. Congenital Diarrhea and Cholestatic Liver Disease: Phenotypic Spectrum Associated with MYO5B Mutations. *J Clin Med*. 2021;10:481. DOI: 10.3390/jcm10030481.
9. Pournami F., Mk A.K., Panackal A.V., Nandakumar A., Prabhakar J., Jain N. Microvillus Inclusion Disease: A Rare Mutation of STX3 in Exon 9 Causing Fatal Congenital Diarrheal Disease. *J Pediatr Genet*. 2020;11(2):154–157. DOI: 10.1055/s0040-1716401.
10. Engevik A.C., Krystofiak E.S., Kaji I., Meyer A.R., Weis V.G., Goldstein A. et al. Recruitment of Polarity Complexes and Tight Junction Proteins to the Site of Apical Bulk Endocytosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(1):59–80. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.01.022.
11. Kravtsov D.V., Ahsan M.K., Kumari V., van IJzendoorn S.C., Reyes-Mugica M., Kumar A. et al. Identification of intestinal ion transport defects in microvillus inclusion disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(1):G142–55. DOI: 10.1152/ajpgi.00041.2016.
12. Lever-Arm Mechanics of Processive Myosins Sun, Yujie et al. *Biophysical Journal*. 2022;101(1):1–11.
13. Purcell T.J., Morris C., Spudich J.A. & Sweeney H.L. Role of the lever arm in the processive stepping of myosin V. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2002;99(22):14159–14164. DOI: 10.1073/pnas.182539599.
14. Vogel G.F., Hess M.W., Pfaller K. et al. Towards understanding microvillus inclusion disease. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(3). DOI: 10.1186/s40348-016-0031-0.
15. Achler C., Filmer D., Merte C., Drenckhahn D. Role of microtubules in polarized delivery of apical membrane proteins to the brush border of the intestinal epithelium. *J Cell Biol*. 1989;109(1):179–189. DOI: 10.1083/jcb.109.1.179.
16. Duclaux-Loras R., Lebreton C., Berthelet J., Charbit-Henrion F., Nicolle O., Revenu deCourtis C. et al. UNC45A deficiency causes microvillus inclusion disease-like phenotype by impairing myosin VB-dependent apical trafficking. *J Clin Invest*. 2022;132(10):e154997. DOI: 10.1172/JCI154997.
17. Ensari A., Kelsen J., Russo P. Newcomers in paediatric GI pathology: childhood enteropathies including very early onset monogenic IBD. *Virchows Arch*. 2018;472(1):111–123. DOI: 10.1007/s00428-017-2197-9.
18. Novikova V.P., Vorontsova L.V. Disease of cytoplasmic inclusions of microvilli. *Issues of pediatric dietetics*. 2016;14(5):31–35. (In Russian).
19. Reinshagen K., Naim H.Y., Zimmer K.P. Autophagocytosis of the apical membrane in microvillus inclu-

- sion disease. *Gut*. 2002;51(4):514–521. DOI: 10.1136/gut.51.4.514.
20. Melendez Jaime et al. Cdc42 Coordinates Proliferation, Polarity, Migration, and Differentiation of Small Intestinal Epithelial Cells in Mice *Gastroenterology*. 2013;145(4):808–819.
 21. Knowles B.C., Weis V.G., Yu S., Roland J.T., Williams J.A., Alvarado G.S., Lapierre L.A., Shub M.D., Gao N., Goldenring J.R. Rab11a regulates syntaxin 3 localization and microvillus assembly in enterocytes. *J Cell Sci*. 2015;128(8):1617–1626. DOI: 10.1242/jcs.163303.
 22. Sadiq M., Choudry O., Kashyap A.K., Velazquez D.M. Congenital diarrhea in a newborn infant: A case report. *World J Clin Pediatr*. 2019;8(3):43–48. DOI: 10.5409/wjcp.v8.i3.43.
 23. Leng C., Sun Y., van I Jzendoorn SCD. Risk and Clinical Significance of Idiopathic Preterm Birth in Microvillus Inclusion Disease. *J Clin Med*. 2021;10(17):3935. DOI: 10.3390/jcm10173935.
 24. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*. 2022;14:4480. DOI: 10.3390/nu14214480.
 25. Zhang Xm., Zhou Yq., Wan Yp. et al. The association between parenteral nutrition and pancreatic injury in adult patients: a retrospective observational study. *Nutr Metab (Lond)*. 2022;19:73. DOI: 10.1186/s12986-022-00706-z.
 26. Lopez-Delgado J.C., Grau-Carmona T., Mor-Marco E., Bordeje-Laguna M.L., Portugal-Rodriguez E., Lorenzo-Cardenas C., Vera-Artazcoz P., Macaya-Redin L., Llorente-Ruiz B., Iglesias-Rodriguez R. et al. Parenteral Nutrition: Current Use, Complications, and Nutrition Delivery in Critically Ill Patients. *Nutrients*. 2023;15:4665. DOI: 10.3390/nu15214665.
 27. Jayawardena D., Alrefai W.A., Dudeja P.K., Gill R.K. Recent advances in understanding and managing malabsorption: focus on microvillus inclusion disease. *F1000Res*. 2019;8:F1000. Faculty Rev-2061. DOI: 10.12688/f1000research.20762.1.
 28. Shabalov N.P., Ivanov D.O., Tsybulkin E.K. et al. *Neonatology*. Volume 2. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russian). EDN: QLGBMN.
 29. Vorontsov I.M., Fateeva E.M. Natural feeding of children. Its importance and support. Saint Petersburg: Foliant; 1998. (In Russian). EDN: VAJKDL.
 30. Weis V.G., Knowles B.C., Choi E., Goldstein A.E., Williams J.A., Manning E.H., Roland J.T., Lapierre L.A., Goldenring J.R. Loss of MYO5B in mice recapitulates Microvillus Inclusion Disease and reveals an apical trafficking pathway distinct to neonatal duodenum. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(2):131–157. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.11.009.
 31. Schneeberger K., Vogel G.F., Teunissen H., van Ommen D.D., Begthel H., El Bouazzaoui L., van Vugt A.H., Beekman J.M., Klumperman J., Müller T., Janecke A., Gerner P., Huber L.A., Hess M.W., Clevers H., van Es J.H., Nieuwenhuis E.E., Middendorp S. An inducible mouse model for microvillus inclusion disease reveals a role for myosin Vb in apical and basolateral trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(40):12408–13. DOI: 10.1073/pnas.1516672112.
 32. Keller J., Layer P. The Pathophysiology of Malabsorption. *Viszeralmedizin*. 2014;30(3):150–4. DOI: 10.1159/000364794.

УДК 616.34-002-053.2-008.6-092+615.851

DOI: 10.56871/UTJ.2025.12.24.016

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОЙ ПСИХОТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Сергей Витальевич Иванов^{1, 2}, Антон Петрович Мироненко³

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 Практикующий психотерапевт

Контактная информация: Антон Петрович Мироненко — практикующий психотерапевт.

E-mail: antmironenko88@gmail.com

Для цитирования: Иванов С.В., Мироненко А.П. Возможности применения мультикомпонентной психотерапии при синдроме раздраженного кишечника: клинический случай. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):166–171.

DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.12.24.016>

Поступила: 07.02.2025

Одобрена: 28.03.2025

Принята к печати: 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний и характеризуется выраженным снижением качества жизни пациентов и зачастую недостаточной эффективностью проводимой медикаментозной терапии. Существенное патогенетическое значение неблагоприятного психоэмоционального фона, сопровождающего течение данного заболевания, позволяет рассматривать включение методов психотерапии в лечение СРК как важный аспект лечения в рамках комплексной терапии этой патологии. В статье представлен клинический случай применения мультикомпонентной психотерапии на основе регрессивной гипнотерапии в комплексном ведении пациента с СРК на фоне недостаточной эффективности стандартной лекарственной терапии и выраженного психоэмоционального компонента в восприятии пациентом своего заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, психотерапия, гипнотерапия, клинический случай

POSSIBILITIES OF MULTICOMPONENT PSYCHOTHERAPY IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME: THE CLINICAL CASE

© Sergei V. Ivanov^{1, 2}, Anton P. Mironenko³

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

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

³ Practicing psychotherapist

Contact information: Anton P. Mironenko — practicing psychotherapist. E-mail: antmironenko88@gmail.com

For citation: Ivanov SV, Mironenko AP. Possibilities of multicomponent psychotherapy in irritable bowel syndrome: the clinical case. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):166–171. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.12.24.016>

Received: 07.02.2025

Revised: 28.03.2025

Accepted: 05.05.2025

ABSTRACT. Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common gastroenterological diseases and is characterized by a pronounced decrease of patients' quality of life and often insufficient effectiveness of drug therapy. The significant pathogenetic role of the unfavorable psycho-emotional background accompanying the course of this disease allows us to consider the

inclusion of psychotherapy methods in the treatment of IBS as an important aspect of treatment within the framework of complex therapy of this pathology. The article presents a clinical case of the multicomponent psychotherapy treatment based on regressive hypnotherapy in the complex management of a patient with the background of insufficient effectiveness of standard drug therapy and a pronounced psycho-emotional component in the patient's perception of his disease.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, psychotherapy, hypnotherapy, clinical case

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к категории функциональных заболеваний органов пищеварительной системы, встречается не менее чем у 10–13% населения и сопровождается выраженным снижением качества жизни пациентов вследствие регулярно появляющейся симптоматики заболевания, включающей болевой абдоминальный синдром и изменения со стороны характера и частоты стула. Помимо существенного неблагоприятного влияния на качество жизни и социальную активность пациентов, данное заболевание создает существенное экономическое бремя, связанное как с затратами на врачебные консультации, диагностические процедуры и медикаментозную терапию, так и со снижением производительности труда по причине распространенности СРК преимущественно среди пациентов молодого трудоспособного возраста. Патогенез СРК включает изменение микробиоты, нарушение функции слизисто-эпителиального барьера, феномен висцеральной гиперчувствительности и гиперактивацию высших нервных центров, что приводит к усилению эфферентной иннервации кишечника и спазму гладкомышечной мускулатуры кишечника, а также сопутствующие эмоциональные нарушения — тревожность, депрессию и соматизацию. При СРК изменение микробиоты на фоне нарушения функции слизисто-эпителиального барьера кишечника формирует воспалительный процесс в кишечной стенке, что сопровождается развитием феномена висцеральной гиперчувствительности, гиперактивацией ряда высших нервных центров и усилением эфферентной иннервации кишечника, что приводит к спазму гладкой мускулатуры кишечника и возникновению характерной симптоматики заболевания — болевому абдоминальному синдрому в сочетании с изменением частоты и характера стула. В результате в основе клинических проявлений СРК заложен порочный

круг, который формируется за счет акцентуации пациента на возникающих дискомфортных ощущениях, вследствие чего они возникают снова и снова, и через ось «кишечник — центральная нервная система» провоцируется дальнейшее нарушение моторики кишечника с закономерным сохранением абдоминального болевого синдрома и расстройств стула [1–4].

Стратегия лечебных мероприятий при СРК включает подбор диеты и режима питания, медикаментозную терапию и психотерапию. Диетотерапия носит индивидуальный и во многом эмпирический характер, предполагает соблюдение режима питания, ведение «пищевого дневника» для исключения провоцирующих симптоматику заболевания продуктов, а в ряде случаев возможно назначение безглютеновой диеты. Медикаментозная терапия проводится дифференцированно в зависимости от клинического варианта СРК (с диареей, с запором, смешанный вариант) и включает широкий спектр лекарственных средств, к числу которых относятся спазмолитические препараты (тримебутин, мебеверин, гиосцинабутилбромид, алверин/симетикон, пинаверия бромид), антидиарейные препараты (смектит диоктаэдрический, рифаксимин, пробиотики, лоперамид), осмотические слабительные средства (макрогол, лактулоза), а также психотропные препараты (антидепрессанты), назначаемые для уменьшения выраженности абдоминального болевого синдрома и коррекции психоэмоциональных нарушений. При этом подбор медикаментозной терапии проводится индивидуально и основан на эффективности препаратов, использованных в предшествующем лечении [1, 2]. При этом патологические изменения центральных механизмов болевой чувствительности и регуляции кишечной моторики, сопутствующие расстройства настроения и поведения, тревожность и соматоформные расстройства, стресс и психотравматические события рассматриваются как значимые факторы

развития СРК, что определяет применение психотерапевтических методик в комплексной терапии данного заболевания. С точки зрения доказательной медицины свою эффективность продемонстрировали гипнотерапия, когнитивная поведенческая терапия и мультикомпонентная психотерапия, которая, во многом помогая решить проблему восприятия пациентом клинической картины заболевания, также позволяет справиться с фоновыми неблагоприятными психосоциальными факторами, существенно влияющими на проявления и тяжесть течения СРК [1, 5–8].

Гипнотерапия является одним из эффективных способов психотерапии у пациентов с СРК, но ввиду необходимости привлечения соответствующих специалистов и связанными с этим организационными трудностями в обычной клинической практике данный вид психотерапии, как правило, проводится при неэффективности стандартного медикаментозного лечения. Относительно оценки эффективности данного метода лечения с позиции доказательной медицины, особо следует отметить результаты контролируемого исследования ISRCTN22888906, проведенного в период 2011–2016 гг. [9]. В данном мультицентровом исследовании сравнивались результаты применения у пациентов с СРК индивидуальной гипнотерапии (142 пациента) и групповой гипнотерапии (146 пациентов), в сравнении с контрольной группой, в которой проводилась только психологическая поддержка пациентов в формате обучения (54 пациента). Конечной изучаемой точкой была существенная редукция симптоматики СРК. В результате исследования установлено, что через 3 месяца от начала психотерапии на фоне индивидуальной гипнотерапии существенная редукция симптоматики отмечена у 49,9% пациентов (95% доверительный интервал (ДИ) 39,2–60,6%), на фоне групповой гипнотерапии — у 42,7% (95% ДИ 32,3–53,8%), в контрольной группе — только у 16,7% (95% ДИ 7,6–32,6%). Через 12 месяцев данные значения составили 55,5% (95% ДИ 43,4–67,1%), 51,7% (95% ДИ 40,2–63,0%) и 22,6% (95% ДИ 11,5–39,5%) соответственно. При этом в группах индивидуальной и групповой гипнотерапии результаты лечения статистически значимо не различались, но статистически значимо превосходили результаты лечения в контрольной группе как через 3 месяца, так и через 12 месяцев (отношение шансов (ОШ) 2,9 (95% ДИ 1,2–7,4), $p=0,024$, и ОШ 2,8 (95% ДИ 1,2–6,7), $p=0,019$ соответственно). Таким

образом, гипнотерапия может рассматриваться как эффективный способ лечения пациентов с СРК и включаться в алгоритм курации данной категории пациентов наряду с медикаментозной терапией.

В статье представлен клинический случай успешного применения мультикомпонентной психотерапии на основе регрессивной гипнотерапии в комплексном ведении пациента с СРК на фоне недостаточной эффективности стандартной медикаментозной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., мужчина в возрасте 31 года, обратился к психотерапевту 19 апреля 2023 г. с жалобами на сильные продолжительные боли в животе, возникающие после дефекации, ассоциированные с изменениями консистенции стула и усиливающиеся на фоне психоэмоционального напряжения, связанного со стрессовыми ситуациями.

Из анамнеза и представленной медицинской документации известно, что болевой абдоминальный синдром беспокоит с 2016 г., с 2019 г. стал усиливаться, пациент связывал боли в животе с изменением характера стула. С конца 2019 г. по рекомендации гастроэнтеролога начал обследоваться, в ноябре 2019 г. выполнена видеоилеоколоноскопия (без патологии), по данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости клинически значимых изменений печени и желчного пузыря выявлено не было. Принимал колофорт, иберогаст, дицетел, различные пробиотики, без клинического улучшения. С начала декабря 2020 г. появилось чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации. Периодически выполнял клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, копрограмму — без существенных изменений, которые могли бы указывать на наличие какой-либо органической патологии. В октябре 2021 г. выполнена фиброгастродуоденоскопия — выявлена недостаточность кардии, в остальном — без патологии. Принимал колофорт, иберогаст, дицетел, тримебутин, различные пробиотики, препараты для коррекции стула, без устойчивого клинического улучшения. Боли и нарушения со стороны стула появлялись регулярно, несколько раз в месяц. На основании клинической картины и данных лабораторного и инструментального обследования был установлен диагноз СРК смешанного типа.

В связи с сохранением жалоб обратился к психотерапевту. На момент первой консульта-

ции обратило на себя внимание, что со слов пациента двое из четырех врачей, у которых он наблюдался, отметили, что провокация симптомов заболевания может быть связана с сильными психоэмоциональными переживаниями на фоне стрессовых ситуаций. Пациент отмечал также, что на фоне стрессовых ситуаций медикаментозная терапия не оказывала какого-либо эффекта на его самочувствие. На момент первой консультации пациент оценивал интенсивность абдоминальных болей на 8 из 10 баллов по визуально-аналоговой шкале.

По результатам проведенной первичной психологической диагностики пациента было выяснено, что абдоминальные боли усиливались на фоне ряда определенных стрессовых переживаний: недавней смерти отца, необходимости отправляться в длительные поездки, длительные финансовые проблемы (значительная сумма долга), фактов критики и осуждения со стороны других людей, отказов людям в просьбах, замечаний окружающим людям, если пациенту что-то не нравилось в их поведении и действиях.

Для решения выявленных психологических проблем пациента с целью коррекции его неблагоприятного психоэмоционального статуса как фактора прогрессирования СРК был выбран метод мультикомпонентной гипнотерапии, который включал ряд методик: психологического консультирования, директивного гипноза, возрастной регрессии, эмоционально-образной психотерапии, телесно-ориентированной психотерапии, терапии отправных точек (RPT). Указанная мультикомпонентная психотерапия была выбрана по причине потенциальной возможности быстрого достижения результата и его устойчивости в дальнейшем. Ключевым компонентом назначенной психотерапии в данном случае была регрессивная гипнотерапия, так как данный метод позволяет затронуть и проработать психологическое напряжение по всем элементам психологического невроза — группы нервно-психических расстройств, возникающих по причине острых и хронических психологических травм и характеризующихся отсутствием качественных изменений психической деятельности. Для данного психопатологического состояния характерны негативные рефлекторные реакции, неприятные и остро негативные эмоции, неприятные ощущения в теле, «телесные зажимы», автоматические негативные мысли. Эффективность данного подхода доказана А. Barrios на основании метаанализа существующей на

тот момент научной литературы, продемонстрировавшего преимущества гипнотерапии, эффективной в 93% случаев (после шести сеансов) в сравнении с психоанализом и поведенческой терапией (38% после 600 сеансов и 72% после 22 сеансов соответственно) [10].

После первой консультации были проведены пять психологических сеансов длительностью по 3 часа каждый. Перерыв между сеансами составлял от 3 до 8 недель, что было продиктовано необходимостью промежуточных оценок эффективности, чтобы в период между сеансами пациент в своей обычной жизни мог оценить изменения в самочувствии (выраженности клинической картины заболевания) и степени реагирования на обычные стрессовые стимулы на фоне типичных стрессовых ситуаций. На каждом из последовательных сеансов проводился анализ реакций на стрессовые ситуации, которые вызвали симптоматику СРК, поиск психотравмирующих событий из детства и осуществлялась работа с ними по вышеперечисленным элементам невроза. Следует отметить положительную динамику уже после первого сеанса: к моменту второй консультации пациент отметил существенное уменьшение болей в животе. В промежутках между сеансами пациент периодически принимал спазмолитики в режиме «по требованию».

По результатам последнего сеанса психологического консультирования (от 15 января 2024 г.) симптоматика заболевания существенно редуцировалась, болевой абдоминальный синдром снизился до 3 баллов по 10-балльной визуально аналоговой шкале. Контрольный телефонный контакт с пациентом состоялся через 6 месяцев: интенсивность болевого абдоминального синдрома составляла 1 балл по визуально-аналоговой шкале, пациент отметил, что СРК уже не оказывает существенного влияния на его социальную жизнь и работу. Пациент отметил также, что в тех ситуациях, когда он ранее испытывал типичные для себя стрессовые ощущения, боли в животе отсутствовали, и пациенту стало гораздо проще действовать в стрессовых ситуациях, интенсивность негативных переживаний значительно снизилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с СРК — сложный и труднопрогнозируемый процесс, при котором требуется учитывать необходимость коррекции пищевых привычек пациента, применять

индивидуальный последовательный подбор медикаментозной терапии и проводить коррекцию психоэмоциональной сферы. Мультикомпонентная психотерапия в данном контексте позволит не только уменьшить дискомфортные ощущения пациента, но и уменьшить триггерное воздействие жизненных стрессовых ситуаций на симптоматику СРК, как было продемонстрировано в данном клиническом наблюдении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Синдром раздраженного кишечника. Колопроктология. 2022;21(1):10–25. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоци-

ации колопроктологов России. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.

3. Ливзан М.А., Гаус О.В. Новые подходы к ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):391–397. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397.
4. Макарова А.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И. и др. Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2021;93(8):969–974. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200916.
5. Fukudo S., Okumura T., Inamori M. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable-bowel syndrome. J Gastroenterol. 2021;56(3):193–217. DOI: 10.1007/s00535-020-01746-z.
6. Laird K.T., Tanner-Smith E.E., Russell A.C. et al. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2017;51:142–152. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.11.001.
7. Whorwell P.J., Prior A., Faragher E.B. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. Lancet. 1984;2:1232–1234. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)92793-4.
8. Shinozaki M., Kanazawa M., Kano M. et al. Effect of autogenic training on general improvement in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Appl Psychol Physiol Biofeedback. 2010;35:189–198. DOI: 10.1007/s10484-009-9125.
9. Flik C., Rood Y., Laan W. et al. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome: A multicentre randomized controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(1):20–31. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30310-8.
10. Barrios A.A. Hypnotherapy: A reappraisal. Psychotherapy: Theory, Research and Practice. 1970;7(1):2–7. DOI: 10.1037/h0086544.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. i dr. Irritable bowel syndrome. Coloproctology. 2022;21(1):10–25. (In Russian). DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25.
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A. i dr. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2021;31(5):74–95. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
3. Livzan M.A., Gaus O.V. New approaches to the management of patients with irritable bowel syndrome. Russian

- Medical Journal. Medical review. 2021;5(6):391–397. (In Russian). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397.
4. Makarova A.A., Ruchkina I.N., Parfenov A.I. i dr. The role of visceral hypersensitivity in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(8):969–974. (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200916.
 5. Fukudo S., Okumura T., Inamori M. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable-bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193–217. DOI: 10.1007/s00535-020-01746-z.
 6. Laird K.T., Tanner-Smith E.E., Russell A.C. et al. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2017;51:142–152. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.11.001.
 7. Whorwell P.J., Prior A., Faragher E.B. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet*. 1984;2:1232–1234. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)92793-4.
 8. Shinozaki M., Kanazawa M., Kano M. et al. Effect of autogenic training on general improvement in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Appl Psychol Physiol Biofeedback*. 2010;35:189–198. DOI: 10.1007/s10484-009-9125.
 9. Flik C., Rood Y., Laan W. et al. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome: A multicentre randomized controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(1):20–31. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30310-8.
 10. Barrios A.A. Hypnotherapy: A reappraisal. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 1970;7(1):2–7. DOI: 10.1037/h0086544.

УДК 616.995.122-008.6-07-092-08+616.514

DOI: 10.56871/UTJ.2025.38.70.017

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ПО ТИПУ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ

© Екатерина Владимировна Булычева, Нелля Иршатовна Московцева

Оренбургский государственный медицинский университет. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, Российская Федерация

Контактная информация: Екатерина Владимировна Булычева — к.м.н., доцент кафедры сестринского дела.E-mail: bulychева_yekaterina@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8215-8674> SPIN: 8985-3210**Для цитирования:** Булычева Е.В., Московцева Н.И. Клинический случай аллергической реакции по типу острой крапивницы и ангионевротического отека у пациента с хроническим описторхозом. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):172–183. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.70.017>**Поступила:** 09.01.2025**Одобрена:** 11.03.2025**Принята к печати:** 05.05.2025

РЕЗЮМЕ. Известно, что инвазия *Opisthorchis felinus* может приводить к развитию сенсибилизации организма человека, что проявляется в виде симптомов крапивницы. Вместе с тем остается открытым вопрос о влиянии метаболитов описторхисов на иммунный ответ в зависимости от длительности инвазии, так как информация об этих изменениях носит лишь экспериментальный характер. Пациентка, страдающая описторхозом в течение четырех лет на фоне хронически протекающего вирусного гепатита С в течение последних 10 лет, поступила с жалобами, характеризующими крапивницу и ангионевротический отек. При обследовании у пациентки выявлена лимфаденопатия надключичных и подмышечных лимфоузлов справа, признаки воспаления: увеличение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка, лейкоцитоз и выраженная, стойкая эозинофилия, признаки желчного стаза и диффузного поражения печени, атрофический гастрит, ограничения в движении левого тазобедренного сустава, в котором выявлены признаки асептического некроза головки левой бедренной кости. Данный клинический случай указал также на необходимость более детального изучения механизмов формирования иммунного ответа при наличии других заболеваний, влияющих на иммунитет, в данном случае речь идет о вирусном гепатите С. Своевременная диагностика описторхоза, а также настороженность врача и самого пациента на риск развития аллергического синдрома может предопределить своевременность, превентивность и эффективность лечения, а также повлиять на благоприятность прогноза состояния пациента в будущем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический описторхоз, аллергический синдром, крапивница, иммунный ответ

A CLINICAL CASE OF AN ALLERGIC REACTION OF THE TYPE OF ACUTE URTICARIA AND ANGIOEDEMA IN A PATIENT WITH CHRONIC OPISTHORCHIASIS

© Ekaterina V. Bulychева, Nella I. Moskovtseva

Orenburg State Medical University. 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000 Russian Federation

Contact information: Ekaterina V. Bulychева — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nursing. E-mail: bulychева_yekaterina@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8215-8674> SPIN: 8985-3210**For citation:** Bulychева EV, Moskovtseva NI. A clinical case of an allergic reaction of the type of acute urticaria and angioedema in a patient with chronic opisthorchiasis. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):172–183. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.70.017>**Received:** 09.01.2025**Revised:** 11.03.2025**Accepted:** 05.05.2025

ABSTRACT. It is known that the invasion of *Opisthorchis felineus* can lead to the development of sensitization of the human body, which manifests itself in the form of symptoms of urticaria. However, the question of the effect of opisthorchis metabolites on the immune response remains open, depending on the duration of invasion, since information about these changes is only experimental. A patient suffering from opisthorchiasis for 4 years on the background of chronically occurring viral hepatitis C over the past 10 years has received complaints characterizing urticaria and angioedema. Examination revealed lymphadenopathy of the supraclavicular and axillary lymph nodes on the right, signs of inflammation: increased erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration, leukocytosis and severe, persistent eosinophilia, signs of biliary stasis and diffuse liver damage, atrophic gastritis, restrictions in the movement of the left hip joint, which revealed signs of aseptic necrosis of the head of the left femoral bones. This clinical case also indicated the need for a more detailed study of the mechanisms of formation of the immune response in the presence of other diseases affecting the immune system, in this case we are talking about viral hepatitis C. Timely diagnosis of opisthorchiasis, as well as the doctor's and the patient's alertness to the risk of developing allergic syndrome may determine the timeliness, prevention and effectiveness of treatment, as well as influence the favorable prognosis of the patient's condition in the future.

KEYWORDS: chronic opisthorchiasis, allergic syndrome, urticaria, immune response

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день два вида описторхисов представляют опасность для здоровья населения: *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*), эндемичный для Восточной Европы и России, и *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*), эндемичный для стран Юго-Восточной Азии [1, 2]. Инфекция, вызываемая печеночной двуусткой *Opisthorchis felineus*, относится к группе забытых тропических болезней (ЗТБ), но широко распространена в северном полушарии [3]. Инфекция, вызываемая *O. felineus*, эндемична в Южной и Восточной Европе, а также на значительной части территории Российской Федерации, особенно в Западной Сибири [4–11]. *O. felineus* считается зоонозом [3]. При хроническом описторхозе длительное присутствие паразита нарушает функционирование органов гепатобилиарной системы и всего организма в целом [12]. Актуальность проблемы, связанной с инвазией *Opisthorchis felineus*, обусловлена широким распространением данного гельминтоза, а также потенциальными серьезными осложнениями, такими как аллергические реакции, аутоиммунные нарушения. Известно, что инвазия *Opisthorchis felineus* может приводить к развитию сенсibilизации организма человека, что проявляется в виде симптомов крапивницы. Вместе с тем остается открытым вопрос о влиянии метаболитов описторхисов на иммунный ответ в зависимости от длительности инвазии, так как информация

об этих изменениях носит лишь экспериментальный характер.

Данный клинический случай служит ярким примером для привлечения внимания врачей к проблеме риска развития иммунных ответов у пациентов с хроническим течением описторхоза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ф., 57 лет, госпитализирована с жалобами на нарастающие отеки, появление волдырей, зуда и ощущение жжения.

Из анамнеза известно, что у пациентки в 2021 году был выявлен описторхоз, после чего она прошла лечение. В 2022 году заболевание вновь проявилось, и больная прошла повторный курс терапии. С 2020 года у пациентки наблюдаются симптомы ангионевротического отека лица, для лечения которого назначены глюкокортикостероиды в максимальной дозе до 40 мг в сутки (назначены гематологом, со слов пациентки). С 2013 года женщина страдает хроническим вирусным гепатитом С. В октябре 2021 года был проведен осмотр инфекциониста, который подтвердил наличие хронического вирусного гепатита С в фазе репликации с вирусной нагрузкой 5×10^3 МЕ/мл, генотип I без активности процесса. В апреле 2022 года пациентка перенесла операцию по поводу кисты левого яичника и пупочной грыжи. С июля 2022 года у нее наблюдаются боли и ограничение движений в левом тазобедренном суставе. Рентгенологически был поставлен диагноз «артроз I степени». В настоящее

время пациентка принимает 3 таблетки преднизолона по 5 мг 3 раза в сутки (всего 15 мг в сутки). В июне 2022 года она проходила стационарное лечение в аллергологическом центре по поводу аллергической реакции по типу ангионевротического отека. У пациентки также наблюдается лимфоаденопатия надключичных и подмышечных лимфоузлов.

Прямая проба Кумбса отрицательная. Компьютерная томография легких не выявила активного воспалительного процесса. Была проведена стеральная пункция, но злокачественные клетки не были обнаружены.

Физикальная диагностика. При поступлении у пациентки из 22 показателей общего анализа мочи выявлено несоответствие

Таблица 1

Результаты общего анализа крови

Table 1

The results of a general blood test

Показатель, единицы измерения / Indicator, units of measurement	Норма для женщин / The norm for women	Фактическое значение / The actual value		
		при поступлении / upon admission	спустя 7 дней после начала лечения / 7 days after the start of treatment	спустя 10 дней после начала лечения / 10 days after the start of treatment
Скорость оседания эритроцитов, мм/час / Erythrocyte sedimentation rate, mm/hr	2–8	27,0 ¹	26,0 ¹	34,0 ¹
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / White blood cells, 10 ⁹ /l	4–9	18,59 ¹	16,3 ¹	21,33 ¹
Эритроциты, 10 ¹² /л / Red blood cells, 10 ¹² /l	3,6–4,6	3,87	3,92	4,04
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	122–138	112,0 ²	113,0 ²	116,0 ²
Средняя концентрация гемоглобина, г/дл / Average hemoglobin concentration, g/dl	31–38	34,10	33,6	33,1
Гематокрит, % / Hematocrit, %	35–44	32,8 ²	33,6 ²	35,0
Средний объем эритроцита, фл / The average volume of red blood cells, fl	82–98	84,8	85,7	86,6
Среднее содержание гемоглобина, пг / Average hemoglobin content, pg	26–32	28,9	28,8	28,7
Тромбоциты, 10 ⁹ /л / Platelets, 10 ⁹ /l	178–318	265,0	251,0	286,0
Средний объем тромбоцита, фл / Average platelet volume, fl	8–12	9,3	8,6	9,1
Тромбокрит, % / Thrombocrit, %	0,1–0,5	0,25	0,22	0,26
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л / Neutrophils, 10 ⁹ /l	1,5–8,5	6,28	9,29 ¹	9,4 ¹
Лимфоциты, 10 ⁹ /л / Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,1–3,1	2,36	2,11	3,34 ¹
Моноциты, 10 ⁹ /л / Monocytes, 10 ⁹ /l	0,08–0,5	1,07 ¹	0,59 ¹	0,75 ¹
Эозинофилы, 10 ⁹ /л / Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,02–0,3	8,83 ¹	4,11 ¹	7,78 ¹
Базофилы, 10 ⁹ /л / Basophils, 10 ⁹ /l	До 0,063	0,05	0,03	0,06
Нормобласты, % / Normoblasts, %	0,1	0,1	0,1	0,0
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	16–45	33,7	57,5 ¹	44,0
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	18–40	12,7 ²	13,1 ²	15,7 ²
Моноциты, % / Monocytes, %	2–9	5,8	3,7	3,5
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	0–5	47,5 ¹	25,5 ¹	36,5 ¹
Базофилы, % / Basophils, %	0–1	0,3	0,2	0,3

Примечание: ¹ — фактическое значение показателя выше физиологической нормы; ² — фактическое значение показателя ниже физиологической нормы.

Note: ¹ — the actual value of the indicator is higher than the physiological norm; ² — the actual value of the indicator is lower than the physiological norm.

физиологическим нормам по 8 показателям (табл. 1).

Выше физиологической нормы были скорость оседания эритроцитов (27,0 мм/ч), лейкоциты ($18,59 \times 10^9/\text{л}$), моноциты ($1,07 \times 10^9/\text{л}$) и эозинофилы ($8,83 \times 10^9/\text{л}$). Ниже физиологической нормы — гемоглобин (112,0 г/л), гематокрит (32,8%), лимфоциты (12,7%). Спустя 7 дней после начала лечения отмечена динамика приближения к значениям физиологической нормы 8 показателей: снизились до 26,0 мм/час СОЭ, до $16,3 \times 10^9/\text{л}$ количество лейкоцитов, до $0,59 \times 10^9/\text{л}$ — моноцитов, до $4,11 \times 10^9/\text{л}$ и 25,5% — эозинофилов; повысился уровень гемоглобина до 113,0 г/л, гематокрит до 33,6%, лимфоцитов до 13,1%. Однако удельный вес нейтрофилов продолжал нарастать до 57,5%. К десятому дню от начала лечения у пациентки отмечен рост СОЭ до 34 мм/ч, лейкоцитов до $21,33 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов до $9,4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов до $3,34 \times 10^9/\text{л}$, моноцитов до $0,75 \times 10^9/\text{л}$ и эозинофилов до $7,78 \times 10^9/\text{л}$ и 36,5%.

На 10-й день после начала лечения у пациентки также проведен биохимический анализ крови, где обращает на себя внимание существенное превышение от верхней границы физиологической нормы С-реактивного белка в 5,4 раза (табл. 2).

Общий анализ мочи не выявил каких-либо патологических изменений в показателях: моча была светло-желтой, прозрачной, относительная плотность составила 1010 г/мл. Белок в образце не обнаружен. Микроскопическое исследование образца мочи выявило: лейкоциты — 2–3, плоский эпителий — 2–4, почечный эпителий — 0–1.

На основании проведенного электрокардиографического исследования у пациентки установлен синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 83 уд./мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Косвенные признаки нагрузки на левый желудочек с умеренными изменениями в миокарде по типу сглаженных зубцов Т во II, III, aVF.

При оценке функции внешнего дыхания у пациентки отмечено, что все показатели были в норме. Проба с бронхолитиком была отрицательная.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости обращают на себя внимание только признаки желчного стаза по выявленной эховзвеси в желчном пузыре и диффузные изменения печени (табл. 3).

При проведении эзофагогастродуоденоскопии с помощью оборудования Pentax 29V № 110917 установлено, что пищевод проходим, слизистая оболочка розовая, эластичная Z-линия не изменена. Кардия смыкается

Таблица 2

Результаты биохимического анализа крови

Table 2

The results of a biochemical blood test

Показатель, единицы измерения / Indicator, units of measurement	Физиологическая норма / The physiological norm	Фактическое значение / The actual value
Общий белок, г/л / Indicator, units of measurement	65,0–85,0	58,5
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	2,5–8,3	3,0
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/l	53,0–115,0	65,2
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, mmol/l	0,0–20,5	65,2
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	4,0–6,1	3,6
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	3,2–5,2	4,5
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л / Aspartate Aminotransferase, IU/l	0,0–35,0	18,5
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л / Alanine aminotransferase, IU/l	0,0–35,0	17,4
Альфа-амилаза, МЕ/л / Alpha-amylase, IU/l	0,0–100,0	50,9
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	0,0–5,0	27,0

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости

Table 3

The results of ultrasound examination of abdominal organs

Орган / анатомическая структура / Organ / anatomical structure	Описание / Description
Печень / Liver	Форма правильная. Размеры: правая доля 140 мм, левая доля 62 мм (при норме до 150–160 мм). Контуры: ровные, четкие. Эхогенность: повышена. Структура: однородная / The form is correct. Dimensions: right lobe 140 mm. The left lobe is 62 mm (at a rate of up to 150–160 mm). Contours: smooth, clear. Echogenicity: increased. Structure: uniform
Воротная вена / Portal vein	Размеры: 7 мм (при норме до 14 мм) / Dimensions: 7 mm (at a rate of up to 14 mm)
Нижняя полая вена / Inferior vena cava	Размеры: 14 мм (при норме до 24 мм) / Dimensions: 14 mm (at a rate of up to 24 mm)
Желчный пузырь / The gallbladder	Форма: грушевидная. Размеры: 60×28 мм. Стенки: 2 мм. Содержимое: неоднородное, определяется эховзвесь. Холедох 5 мм (при норме до 6 мм). Желчные ходы: не расширены, стенки не утолщены / Shape: pear-shaped. Dimensions: 60×28 mm. Walls: 2 mm. Content: heterogeneous, the echo mixture is determined. The choledoch is 5 mm (normal to 6 mm). Bile ducts: not dilated, walls not thickened
Поджелудочная железа / The pancreas	Размеры: головка 23 мм (при норме до 30 мм), тело 11 мм (при норме до 20 мм), хвост 19 мм (при норме до 30 мм). Контуры: ровные, четкие. Эхогенность: повышенная. Эхоструктура: однородная / Dimensions: the head is 23 mm (at a rate of up to 30 mm), the body is 11 mm (at a rate of up to 20 mm), the tail is 19 mm (normally up to 30 mm). Contours: smooth, clear. Echogenicity: increased. Echostructure: homogeneous
Вирсунгов проток / Wirsung Bayou	Не расширен / Not expanded
Селезенка / The spleen	Размеры: 89×36 мм (при норме до 120×60 мм). Селезеночная вена 6 мм. Контуры ровные, четкие. Структура однородная. Эхогенность не изменена / Dimensions: 89×36 mm (normally up to 120×60 mm). The splenic vein is 6 mm. The contours are smooth and clear. The structure is homogeneous. The echogenicity has not been changed
Брюшная полость / Abdominal cavity	Свободной жидкости в брюшной полости не определяется / There is no free fluid in the abdominal cavity

полностью. В просвете желудка скудное количество слизи. Перистальтика активная, складки расправляются воздухом. Слизистая оболочка гладкая, бледно-розовая, эластичность снижена. Привратник проходим, смыкается полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка розовая. В постбульбарном отделе слизистая оболочка без особенностей. *Заключение:* Атрофический гастрит.

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов: в проекции подчелюстных, шейных, паховых областей визуализируются единичные лимфоузлы 7×4 мм, обычной структуры, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. В проекции надключичных областей справа визуализируется лимфоузел 17×6 мм, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена, обычной структуры

и эхогенности. В проекции правой подмышечной области визуализируется подобный лимфоузел 23×14 мм. *Заключение:* признаки лимфоаденопатии надключичных и подмышечных лимфатических узлов справа.

Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) отрицательный.

При проведении компьютерной томографии грудной клетки у пациентки в легких, больше слева, определяются единичные малоинтенсивные участки деформации легочного рисунка поствоспалительной природы. Долевые и сегментарные бронхи прослеживаются, калибр их не изменен. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Выпот в плевральных полостях, костно-суставной патологии на уровне исследования не выявлено. *Заключение:* КТ-данных за активный воспалительный процесс в легких не получено.

Уровень сывороточного иммуноглобулина E в крови составил 74,44 МЕ/мл при норме 0,0–100,0 МЕ/мл.

Ультразвуковое исследование плевральной полости показало, что в доступных для визуализации отделах справа по заднеподмышечной, лопаточной линии определяется жидкость в пределах синуса d=16 мм, слева по заднеподмышечной среднеключичной линии жидкость в пределах синуса d=10 мм.

Исследование кала не обнаружило наличие яиц гельминтов и описторхоза.

Предварительный диагноз.

Основной диагноз: Аллергическая реакция по типу острой крапивницы и ангионевротического отека. Системное заболевание соединительной ткани. Артроз левого тазобедренного сустава.

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит. Гипертоническая болезнь II стадия, артериальная гипертензия 1-й степени, контролируемая, риск (3) — высокий: гипертрофия левого желудочка, дислипидемия. Целевой уровень артериального давления менее 130/80 мм рт.ст. Сердечная недостаточность 0 степень. Гипертензивная энцефалопатия. Хронический описторхоз. Хронический холецистит, латентное течение. Атрофический гастрит. Хронический гастродуоденит. Лейкемоидная реакция эозинофильного типа, персистирующее течение, ассоциированное с хроническим описторхозом. Хронический вирусный гепатит С.

Динамика и исходы. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось. Выписана на амбулаторное наблюдение аллерголога по месту жительства. За время стационарного лечения состояние улучшилось: крапивница купирована, отеков нет, зуд не беспокоил.

Консультации специалистов. При осмотре и консультации врача-ревматолога в локальном статусе пациентки установлено: Состояние удовлетворительное. Умеренного питания. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые. Катаральных явлений нет, зев спокоен. Грудная клетка обычной формы, равномерно участвует в акте дыхания. Границы легких по межреберьям в пределах физиологической нормы. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Перкуторно — легочный звук. Область сердца и сосудов

шей без видимой патологии. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Сердце: тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС — 84 в минуту. Артериальное давление (АД) — 140/90 мм рт.ст., систолический шум во всех аускультативных точках. Язык влажный, обложен светлым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги. Мочится безболезненно. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Умеренно выраженная деформация суставов кистей, стоп, коленных суставов. Умеренные боли, ограничение движений в левом тазобедренном суставе. При ходьбе хромота. По результатам компьютерной томографии левого тазобедренного сустава установлены признаки асептического некроза головки левой бедренной кости.

Лечение. Лоратадин 10 мг 2 раза в день в течение месяца. Преднизолон 5 мг, 3 таблетки утром, 2 таблетки в обед, первые две недели, далее снижать по 1/2 таблетке 1 раз в 3 дня до полной отмены. Омепразол 20 мг 2 раза в день на весь срок приема преднизолона. Гипоаллергенная диета.

Назначения и рекомендации при болях в суставах: диклофенак 3,0 мг или мовалис 1,5 мг внутримышечно № 3–5, затем найз, нимесил, аэртал по 100 мг 2 раза в день или аркоксия 60–90 мг в сутки. 2 раза в сутки местно мази с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — индометациновая, вольтарен, диклозан, артрозилен или компрессы с димексидом 1:2 либо полуспиртовые № 5–7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство случаев заражения *O. felinus* протекают бессимптомно [13]. Хроническая инфекция, вызванная *O. felinus*, может привести к одному из нескольких тяжелых заболеваний печени и желчных протоков, таких как холецистит, холангит и перидуктальный фиброз. Кроме того, есть доказательства того, что *O. felinus* является фактором риска развития холангиокарциномы (ХК), смертельного рака желчных протоков [4, 8, 14]. Недавние исследования показывают, что хроническая инфекция *O. felinus* изменяет иммунную реактивность [15]. Описторхоз был связан с более низкой реакцией кожного теста, а также с пограничной реакцией на низкий уровень IgE к любому аллергену. В случае с описанным состоянием пациентки уровень IgE также находился в пределах физиологической нормы

и составил 74,4 МЕ/л. Кроме того, подтвердился и факт, указанный в научной литературе, о том, что хронический процесс описторхоза способствует нормализации холестерина в организме хозяина [15]. Так, у пациентки уровень холестерина находился в пределах нормы.

При хроническом описторхозе длительное присутствие паразита вначале приводит к дисбалансу в иммунной системе, а затем к стойкому иммунодефициту [4]. Механизмом защиты от гельминтов при описторхозе является высокая продукция IgE и высокая эозинофилия крови как проявление антипаразитарного иммунитета. Вторичная эозинофилия возникает в результате воздействия на клетки внешних факторов в ответ на экзогенные цитокины. В большинстве клинических случаев эозинофилия в периферической крови является реактивной [16]. В хроническую стадию описторхоза уровень IgE и эозинофилов снижается. Высокая метаболическая активность зрелых описторхисов не только поддерживает длительное воспаление в местах обитания, но и формирует системный иммунный ответ [7].

В то же время при анализе результатов крови по клеточному составу обращает на себя внимание несколько выявленных особенностей. Так, у пациентки отмечена лимфоцитопения (от 12,7 до 15,7%), т.е. снижение уровня лимфоцитов менее 1800 (18% общего числа лейкоцитов) в 1 мкл крови. Вероятно, это можно объяснить наличием у пациентки сопутствующего заболевания, которым она страдает с 2013 г., — вирусным гепатитом С. В научной литературе описано, что под действием некоторых лимфотропных вирусов происходит ускоренная гибель лимфоцитов.

Вирус гепатита С как лимфотропный агент: фактические данные и патогенетические последствия. Доказано, что вирус гепатита С (ВГС) является основной причиной гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы во всем мире. На основании сходства генома между вирусом гепатита С и флавивирусом или пестивирусом этот возбудитель был включен в семейство *Flaviviridae* в качестве отдельного рода. Среди сходств между вирусом гепатита С и другими представителями того же семейства — возможность заражения клеток крови. В частности, убедительные доказательства, полученные в ходе исследований *in vivo* и *in vitro*, подтверждают концепцию о том, что ВГС является не только гепатотропным, но и лимфотропным вирусом. Это позволяет предположить,

что ВГС-инфекция может не только вызывать заболевания печени (как неопухолевые, так и опухолевые), но и играть роль во внепеченочных патологиях. Поразительная связь, наблюдаемая между ВГС-инфекцией и некоторыми аутоиммунно-лимфопролиферативными заболеваниями как доброкачественной, так и опухолевой природы, согласуется с этой гипотезой. Однако по аналогии с тем, что наблюдалось при заболеваниях печени, механизмы, участвующие в патогенезе внепеченочных проявлений, связанных с ВГС, требуют более глубокого анализа и уточнения [17]. Но в развитии внепеченочного патологического процесса нельзя полностью исключать и факт наличия у пациентки хронического описторхоза. Так, у пациентов с хроническим описторхозом при наличии мутаций генов *COL1 A1*, *LRP5*, *ESR1(rs2234693)* изменяются как неспецифические врожденные реакции иммунной системы, так и показатели адаптивного звена иммунитета; мутации гена *VDR* приводят к изменениям только адаптивного иммунитета. Наличие мутаций, связанных с развитием остеопороза, оказывает модулирующий эффект на иммунный ответ при хронической описторхозной инвазии. Выявление полиморфных генов, связанных с метаболическими нарушениями костной ткани и изучение иммунологического профиля у пациентов с хронической описторхозной инвазией, позволит реализовать индивидуальный подход в лечении этих больных [18].

В общем анализе крови как при поступлении, так и на протяжении всего периода лечения пациентки, наблюдалась эозинофилия на уровне от 4,11 до $8,83 \times 10^9/\text{л}$ при том, что верхний предел абсолютного количества эозинофилов в нормальной периферической крови должен составлять от $0,35 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [19, 20]. Абсолютное количество эозинофилов выше этого диапазона считается патологическим. Степень повышения уровня эозинофилов условно подразделяется на легкую (выше верхней границы нормы до $1,5 \times 10^9/\text{л}$), умеренную ($1,5 \times 10^9/\text{л}$ — $5 \times 10^9/\text{л}$) или тяжелую (более $5 \times 10^9/\text{л}$) [19–22]. Выраженная и стойкая эозинофилия ($>1,5 \times 10^9/\text{л}$) называется гиперэозинофилией [23, 24]. Согласно научным данным, эозинофилия характерна для пациентов с описторхозной инвазией от 5 лет, тогда как в нашем случае пациентка больна 4 года [25]. Учитывая наличие аллергического синдрома в сочетании с эозинофилией в периферической крови, а также основываясь на данных научной литературы, можно предположить у дан-

ной пациентки тяжелое течение хронической инвазии [23, 26].

Эволюция толерантности к заболеваниям и лежащих в ее основе иммуномодулирующих механизмов у гельминтов широко задокументирована [24, 27, 28]. Большинство инфекций протекают бессимптомно [29] и ослабляют реакцию на антигены, не связанные с гельминтами (например, аллергены), что снижает частоту аллергий и аутоиммунных заболеваний у хронически инфицированных людей [30]. Что касается печеночных сосальщиков, то информация о сроках и степени их иммуномодулирующей способности у людей ограничена. Однако доказательства иммуносупрессии были получены на животных моделях, где хроническая инфекция *O. felinus* была связана с уклонением от иммунного ответа [31–33]. Иммуномодулирующая способность печеночных сосальщиков и их возможность снижать общее воспаление также косвенно подтверждаются результатами недавних исследований на людях. Например, было показано, что хроническая инфекция *O. felinus* в Сибири связана с более низким уровнем общего холестерина в сыворотке крови и значительным ослаблением атеросклероза [34, 35]. Однако в описанном случае у пациентки с хронической формой описторхоза регистрировалась эскалация воспалительного процесса, о чем свидетельствует увеличение относительно верхней границы физиологической нормы в 3,3–4,3 раза скорости оседания эритроцитов в общем анализе крови и 5,4 раза С-реактивного белка.

У пациентки при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки холестаза. Более ранние исследования показали, что на острой стадии инфекции описторхоз вызывает гистопатологические изменения, в том числе воспаление желчных протоков второго порядка и портальных соединительных тканей [36]. После созревания сосальщиков инфекция вызывает гиперплазию, аденоматозное образование и гранулематозную реакцию на червей и их яйца, что приводит к желчному стазу, перидуктальному фиброзу и рубцеванию портальных тканей [37]. При хронической инфекции подавляется апоптоз поврежденных желчных клеток, происходит пролиферация клеток желчных протоков и повышается экспрессия провоспалительных цитокинов. Кроме того, наблюдается аномальное развитие желчных канальцев [38, 39]. Антигены, выделяемые червями, проникают в холангиоциты, гепатоциты и в межклеточные пространства внутри гепатоцитов [40]. Хотя роль этих антигенов в

отношении холангиоцитов частично изучена, влияние метаболитов печеночной двуустки на гепатоциты до сих пор не установлено.

Наличие у пациентки хронического холецистита, гастродуоденита, а также атрофического гастрита, вероятно, можно связать с хронической описторхозной инвазией. В научной литературе показано, что длительное паразитирование гельминтов оказывает токсическое влияние на органы желудочно-кишечного тракта, приводящее к развитию хронического холецистита, холангита, гепатита, панкреатита, гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [41–43].

Аллергический кожный синдром у пациентов с хроническим описторхозом не является редким [25]. Согласно опубликованным данным, при инвазии от 1 года до 5 лет он встречается у 28,5% пациентов, отличается волнообразным течением рецидивирующей крапивницы, наиболее значимыми симптомами которой были красные или бледно-розовые волдыри, преимущественно локализованные на животе, спине, верхних и нижних конечностях, в зоне декольте. Элементы сыпи имеют диаметр до 7–10 см. Сыпь распространялась на обширные участки тела. Зуд присутствует на протяжении всего дня, часто вызывает бессонницу, а также периодический подъем температуры тела до субфебрильных цифр. Аллергическая перестройка организма у пациентов возникает, судя по всему, в результате токсического и сенсибилизирующего воздействия продуктов обмена веществ и распада описторхисов, а также, возможно, аутоSENSИБИЛИЗАЦИИ продуктами распада собственных тканей (клеток эпителия, выстилающего желчные протоки, подвергающихся некрозу при травматизации их гельминтами) [23, 43]. Установлено, что у пациентов с длительностью инвазии от 1 года до 5 лет существует сильная положительная связь ($r=+0,781$; $p=0,034$) с CD3+-лимфоцитами [7]. Повышение содержания CD3+-лимфоцитов, скорее всего, свидетельствовало о гиперактивности иммунитета [44, 45]. В целом общие черты иммунологической перестройки при описторхозной инвазии таковы: воспалительные изменения в гемограмме, активация гуморального с параллельным угнетением клеточного звена иммунитета, а также усиление неспецифических механизмов защиты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай подтверждает необходимость учета значимости

влияния гельминтной инвазии *Opisthorchis felinus* на механизм формирования аллергических синдромов. Клинические проявления крапивницы при описторхозе могут быть как эпизодом в жизни у взрослого, так и иметь хроническое, непрерывно рецидивирующее течение. Данный клинический случай указал также на необходимость более детального изучения механизмов формирования иммунного ответа при наличии и других заболеваний, влияющих на иммунитет, в данном случае речь идет о вирусном гепатите С. Указанное обстоятельство должно вызывать определенный интерес в настоящее время в изучении особенностей иммунного ответа при гельминтоносительстве на фоне протекания хронических заболеваний, оказывающих влияние на иммунную систему. Своевременная диагностика описторхоза, а также настороженность врача и самого пациента относительно риска развития аллергического синдрома может предопределить своевременность, превентивность и эффективность лечения, а также повлиять на благоприятность прогноза состояния пациента в будущем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I. et al. Opisthorchis felinus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(6):e0008421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008421.
2. Zhao T.T., Feng Y.J., Doanh P.N., Sayasone S. et al. Model-based spatial-temporal mapping of opisthorchiasis in endemic countries of Southeast Asia. Elife. 2021;10:e59755. DOI: 10.7554/eLife.59755.
3. Petney T.N., Andrews R.H., Saijuntha W., Wenz-Mücke A. et al. The zoonotic, fish-borne liver flukes Clonorchis sinensis, Opisthorchis felinus and Opisthorchis viverrini. Int J Parasitol. 2013;43:1013–46. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.07.007.
4. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E. et al. Opisthorchis felinus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. Parasitol Int. 2017;66:365–71. DOI: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
5. The State Report: Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow; 2013:116–7.
6. Hering-Hagenbeck S., Schuster R. A focus of opisthorchiidosis in Germany. Appl Parasitol. 1996;37:260–265.
7. Ogorodova L.M., Fedorova O.S., Sripa B., Mordvinov V.A. et al. Opisthorchiasis: an overlooked danger. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9:e0003563. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003563.
8. Pakharukova M.Y., Mordvinov V.A. The liver fluke Opisthorchis felinus: Biology, epidemiology and carcinogenic potential. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2015;110:28–36. DOI: 10.1093/trstmh/trv085.
9. Pozio E., Armignacco O., Ferri F., Gomez Morales M.A. Opisthorchis felinus, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. Acta Trop. 2013;126:54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.
10. Skripova L.V., Romanenko N.A., Be'er S.A., Beznos T.V. et al. The detection of opisthorchiasis foci in Byelorussia. Med Parazitol (Mosk) n.d.:37–40.
11. Tselepatiotis E., Mantadakis E., Papoulis S., Vassalou E. et al. Case of Opisthorchis felinus Infestation in a Pilot from Greece. Infection. 2003;31:430–2. DOI: 10.1007/s15010-003-3225-z.
12. Бакштановская И.В., Степанова К.Б., Кальгина Г.А., Степанова Т.Ф. Взаимосвязи биохимических и иммунологических показателей у больных

- хроническим описторхозом. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2018;17:13–19.
13. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Sokolova T.S. et al. *Opisthorchis felinus* infection prevalence in Western Siberia: A review of Russian literature. *Acta Trop* 2018;178:196–204. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.11.018.
14. Mairiang E., Mairiang P. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. *Acta Trop.* 2003;88:221–227. DOI: 10.1016/j.actatropica.2003.03.001.
15. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M. et al. *Opisthorchis felinus* negatively associates with skin test reactivity in Russia — EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72:1096–1104. DOI: 10.1111/all.13120.
16. Szymczyk A., Jaworski J., Podhorecka M. The challenge of diagnosing and classifying eosinophilia and eosinophil disorders: A review. *Cent Eur J Immunol.* 2024;49(1):60–69. DOI: 10.5114/ceji.2024.136512.
17. Zignego A.L., Ferri C., Monti M., LaCivita L., Giannini C., Careccia G., Giannelli F., Pasero G., Bombardieri S., Gentilini P. Hepatitis C virus as a lymphotropic agent: evidence and pathogenetic implications. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:S33–7.
18. Курлаева Л.В., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б. и др. Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом при наличии мутаций в генах, ассоциированных с предрасположенностью к остеопорозу. *Инфекция и иммунитет.* 2023;5:923–930. DOI: 10.15789/2220-7619-IPI-8486.
19. Falchi L., Verstovsek S. Eosinophilia in hematologic disorders. *Immunol Allergy Clin North.* 2015;35:439–452.
20. Gotlib J. World Health Organization-defined Eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89:325–337.
21. Brigden M., Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:963–967.
22. Tefferi A., Patnaik M.M., Pardanani A. Eosinophilia: Secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol.* 2006;133:468–492.
23. Дрынов Г.И., Ушакова Д.В. Паразитарная аллергия. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2014;1:28–32.
24. Allen J.E., Wynn T.A. Evolution of Th2 Immunity: A Rapid Repair Response to Tissue Destructive Pathogens. *PLoS Pathog.* 2011;7:e1002003. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002003.
25. Сабитов А.У., Солдатов Д.А., Хаманова Ю.Б. Клинико-иммунологические особенности описторхозной инвазии. *Казанский медицинский журнал.* 2021;5:626–635. DOI: 10.17816/KMJ2021-626.
26. Peckruhn M., Elsner P., Tittelbach J. Eosinophilic dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(10):1039–1051. DOI: 10.1111/ddg.13943.
27. Little T.J. The Coevolution of Virulence: Tolerance in Perspective. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1001006. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001006.
28. Medzhitov R. Disease Tolerance as a Defense Strategy. *Science.* 2012;335:936–941. DOI: 10.1126/science.1214935.
29. McSorley H.J., Maizels R.M. Helminth Infections and Host Immune Regulation. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:585–608. DOI: 10.1128/CMR.05040-11.
30. Yazdanbakhsh M. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001;22:372–377. DOI: 10.1016/s1471-4906(01)01958-5.
31. Jittimanee J. Protective immunization of hamsters against *Opisthorchis viverrini* infection is associated with the reduction of TGF- β expression. *Acta Trop.* 2012;122:189–195. DOI: 10.1016/j.actatropica.2012.01.010.
32. Sripa B., Kaewkes S. Relationship between parasite-specific antibody responses and intensity of *Opisthorchis viverrini* infection in hamsters. *Parasite Immunol.* 2000;22:139–145. DOI: 10.1046/j.1365-3024.2000.00286.x.
33. Wongratanacheewin S. Immunodepression in hamsters experimentally infected with *Opisthorchis viverrini*. *J Helminthol.* 1987;61:151–156. DOI: 10.1017/s0022149x00009913.
34. Magen E. Can worms defend our hearts? Chronic helminthic infections may attenuate the development of cardiovascular diseases. *Med. Hypotheses.* 2005;64:904–909. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.09.028.
35. Magen E. Chronic *Opisthorchis felinus* infection attenuates atherosclerosis — An autopsy study. *Int. J. Parasitol.* 2013;43:819–824. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.04.008.
36. Chaidee A., Onsurathum S., Intuyod K. et al. Co-occurrence of opisthorchiasis and diabetes exacerbates morbidity of the hepatobiliary tract disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(6):e0006611. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006611.
37. Bhamarapravati N., Thammavit W., Vajrasthira S. Liver changes in hamsters infected with a liver fluke of man. *Am J Trop Med Hyg.* 1978;27(4):787–794.
38. Charoensuk L., Pinlaor P., Laothong U. et al. Bile canalicular changes and defective bile secretion in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters. *Folia Parasitol (Praha).* 2014;61(6):512–522. DOI: 10.14411/fp.2014.063.
39. Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katochin A.V. et al. Comparative histopathology of *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke. *Parasitol Int.* 2012;61(1):167–172. DOI: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
40. Sripa B., Kaewkes S. Localisation of parasite antigens and inflammatory responses in experimental opi-

- sthorchiasis. *Int J Parasitol.* 2000;30(6):735–740. DOI: 10.1016/S0020-7519(00)00054-0.
41. Белобородова Э.И., Святенко И.А., Белобородова Е.В. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2011;4:26–30.
 42. Кривошеев А.Б., Хван Л.А. Хронический описторхоз и билиарная дисфункция. Поликлиника. 2017;3:28–30.
 43. Кузнецова В.Г., Краснова Е.И., Патурина Н.Г. Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста. *Леч. врач.* 2013;6:74–78.
 44. Kawraemruaen C., Sermswan R.W., Wongrata-nacheewin S. Induction of regulatory T cells by *Opisthorchis viverrini*. *Parasite Immunol.* 2016;38(11):688–697. DOI: 10.1111/pim.12358.
 45. Logan J., Navarro S., Loukas A., Giacomini P. Helminth-induced regulatory T cells and suppression of allergic responses. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:1–6. DOI: 10.1016/j.coi.2018.05.007.
 46. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I. et al. *Opisthorchis felinus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):e0008421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008421.
 47. Zhao T.T., Feng Y.J., Doanh P.N., Sayasone S. et al. Model-based spatial-temporal mapping of opisthorchiasis in endemic countries of Southeast Asia. *Elife.* 2021;10:e59755. DOI: 10.7554/eLife.59755.
 48. Petney T.N., Andrews R.H., Saijuntha W., Wenz-Mücke A. et al. The zoonotic, fish-borne liver flukes *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini*. *Int J Parasitol.* 2013;43:1013–46. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.07.007.
 49. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E. et al. *Opisthorchis felinus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. *Parasitol Int.* 2017;66:365–371. DOI: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
 50. The State Report: Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow; 2013:116–7.
 51. Hering-Hagenbeck S., Schuster R. A focus of opisthorchiidosis in Germany. *Appl Parasitol.* 1996;37:260–265.
 52. Ogorodova L.M., Fedorova O.S., Sripa B., Mordvinov V.A. et al. Opisthorchiasis: an overlooked danger. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003563. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003563.
 53. Pakharukova M.Y., Mordvinov V.A. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: Biology, epidemiology and carcinogenic potential. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;110:28–36. DOI: 10.1093/trstmh/trv085.
 54. Pozio E., Armignacco O., Ferri F., Gomez Morales M.A. *Opisthorchis felinus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. *Acta Trop.* 2013;126:54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.
 55. Skripova L.V., Romanenko N.A., Be'er S.A., Beznos T.V. et al. The detection of opisthorchiasis foci in Byelorussia. *Med Parazitol (Mosk) n.d.*:37–40.
 56. Tselepatiotis E., Mantadakis E., Papoulis S., Vassalou E. et al. Case of *Opisthorchis felinus* Infestation in a Pilot from Greece. *Infection.* 2003;31:430–2. DOI: 10.1007/s15010-003-3225-z.
 57. Bakshtanovskaja I.V., Stepanova K.B., Kal'gina G.A., Stepanova T.F. Interrelations of biochemical and immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis. *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni.* 2018;17:13–19. (In Russian).
 58. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Sokolova T.S. et al. *Opisthorchis felinus* infection prevalence in Western Siberia: A review of Russian literature. *Acta Trop.* 2018;178:196–204. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.11.018.
 59. Mairiang E., Mairiang P. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. *Acta Trop.* 2003;88:221–227. DOI: 10.1016/j.actatropica.2003.03.001.
 60. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M. et al. *Opisthorchis felinus* negatively associates with skin test reactivity in Russia — EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72:1096–1104. DOI: 10.1111/all.13120.
 61. Szymczyk A., Jaworski J., Podhorecka M. The challenge of diagnosing and classifying eosinophilia and eosinophil disorders: A review. *Cent Eur J Immunol.* 2024;49(1):60–69. DOI: 10.5114/ceji.2024.136512.
 62. Zignego A.L., Ferri C., Monti M., LaCivita L., Giannini C., Careccia G., Giannelli F., Pasero G., Bombardieri S., Gentilini P. Hepatitis C virus as a lymphotropic agent: evidence and pathogenetic implications. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:S33–7.
 63. Kurlaeva L.V., Stepanova T.F., Stepanova K.B., Kosyreva A.N. et al. Immunological parameters in patients with chronic opisthorchiasis in the presence of mutations in genes associated with a predisposition to osteoporosis. *Infekcija i immunitet.* 2023;5:923–930. (In Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-IPI-8486.
 64. Falchi L., Verstovsek S. Eosinophilia in hematologic disorders. *Immunol Allergy Clin North.* 2015;35:439–452.
 65. Gotlib J. World Health Organization-defined Eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89:325–337.
 66. Brigden M., Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North

- American outpatients. Incidence and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:963–967.
22. Tefferi A., Patnaik M.M., Pardanani A. Eosinophilia: Secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol.* 2006;133:468–492.
 23. Drynov G.I., Ushakova D.V. Parasitic allergy. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie.* 2014;1:28–32. (In Russian).
 24. Allen J.E., Wynn T.A. Evolution of Th2 Immunity: A Rapid Repair Response to Tissue Destructive Pathogens. *PLoS Pathog.* 2011;7:e1002003. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002003.
 25. Sabitov A.U., Soldatov D.A., Hamanova Ju.B. Clinical and immunological features of opisthorchiasis invasion. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2021;5:626–635. (In Russian). DOI: 10.17816/KMJ2021-626.
 26. Peckruhn M., Elsner P., Tittelbach J. Eosinophilic dermatoses. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2019;17(10):1039–1051. DOI: 10.1111/ddg.13943.
 27. Little T.J. The Coevolution of Virulence: Tolerance in Perspective. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1001006. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001006.
 28. Medzhitov R. Disease Tolerance as a Defense Strategy. *Science.* 2012;335:936–941. DOI: 10.1126/science.1214935.
 29. McSorley H.J., Maizels R.M. Helminth Infections and Host Immune Regulation. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012;25:585–608. DOI: 10.1128/CMR.05040-11.
 30. Yazdanbakhsh M. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001;22:372–377. DOI: 10.1016/s1471-4906(01)01958-5.
 31. Jittimanee J. Protective immunization of hamsters against *Opisthorchis viverrini* infection is associated with the reduction of TGF- β expression. *Acta Trop.* 2012;122:189–195. DOI: 10.1016/j.actatropica.2012.01.010.
 32. Sripa B., Kaewkes S. Relationship between parasite-specific antibody responses and intensity of *Opisthorchis viverrini* infection in hamsters. *Parasite Immunol.* 2000;22:139–145. DOI: 10.1046/j.1365-3024.2000.00286.x.
 33. Wongratanacheewin S. Immunodepression in hamsters experimentally infected with *Opisthorchis viverrini*. *J. Helminthol.* 1987;61:151–156. DOI: 10.1017/s0022149x00009913.
 34. Magen E. Can worms defend our hearts? Chronic helminthic infections may attenuate the development of cardiovascular diseases. *Med. Hypotheses.* 2005;64:904–909. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.09.028.
 35. Magen E. Chronic *Opisthorchis felinus* infection attenuates atherosclerosis – An autopsy study. *Int. J. Parasitol.* 2013;43:819–824. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.04.008.
 36. Chaidee A., Onsurathum S., Intuyod K. et al. Co-occurrence of opisthorchiasis and diabetes exacerbates morbidity of the hepatobiliary tract disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(6):e0006611. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006611.
 37. Bhamarapavati N., Thammavit W., Vajrasthira S. Liver changes in hamsters infected with a liver fluke of man. *Am J Trop Med Hyg.* 1978;27(4):787–794.
 38. Charoensuk L., Pinlaor P., Laothong U. et al. Bile canalicular changes and defective bile secretion in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters. *Folia Parasitol (Praha).* 2014;61(6):512–522. DOI: 10.14411/fp.2014.063.
 39. Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A.V. et al. Comparative histopathology of *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke. *Parasitol Int.* 2012;61(1):167–172. DOI: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
 40. Sripa B., Kaewkes S. Localisation of parasite antigens and inflammatory responses in experimental opisthorchiasis. *Int J Parasitol.* 2000;30(6):735–740. DOI: 10.1016/S0020-7519(00)00054-0.
 41. Beloborodova Je.I., Svjatenko I.A., Beloborodova E.V. The course of gastroesophageal reflux disease against the background of chronic opisthorchiasis. *Klinicheskie perspektivy v gastrojenterologii, gepatologii.* 2011;4:26–30. (In Russian).
 42. Krivosheev A.B., Hvan L.A. Chronic opisthorchiasis and biliary dysfunction. *Poliklinika.* 2017;3:28–30. (In Russian).
 43. Kuznecova V.G., Krasnova E.I., Paturina N.G. Opisthorchiasis in the clinical practice of an infectious disease specialist. *Lechashhij vrach.* 2013;6:74–78. (In Russian).
 44. Kawraemruaen C., Sermswan R.W., Wongrata-nacheewin S. Induction of regulatory T cells by *Opisthorchis viverrini*. *Parasite Immunol.* 2016;38(11):688–697. DOI: 10.1111/pim.12358.
 45. Logan J., Navarro S., Loukas A., Giacomini P. Helminth-induced regulatory T cells and suppression of allergic responses. *Curr. Opin. Immunol.* 2018;54:1–6. DOI: 10.1016/j.coi.2018.05.007.

POST-PUBLICATION CHANGES

ПОСТПУБЛИКАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

DOI: 10.56871/UTJ.2025.32.22.001

ОТЗЫВ ПУБЛИКАЦИИ

Отзыв из печати статьи: Etefia Etefia, Paul Inyang-Etoh. Разработка вакцины от малярии: проблемы и перспективы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 14–25. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.82.25.002>.

Статья, опубликованная в научно-практическом журнале «University therapeutic journal» (2024. Т. 6, № 1. С. 14–25) над названием «Разработка вакцины от малярии: проблемы и перспективы», DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.82.25.002>, авторами которой являются Etefia Etefia (e-mail: etefiaetefial@gmail.com), Paul Inyang-Etoh, отзывается из печати редактором с согласия издателя.

Изъятие (ретракция) публикации обусловлено выявлением дублирующей публикации под названием Malaria Vaccine Development: Challenges and Prospects в журнале «Medical and Pharmaceutical Journal» (2023. Vol. 2, Issue 1, pp. 28–42), DOI: <https://doi.org/10.55940/medphar202225>.

RETRACTOIN NOTE

Retraction article: Etefia E, Paul I-E. Malaria vaccine development: challenges and prospects. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):14-25. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.82.25.002>.

This article by Etefia Etefia (e-mail: etefiaetefial@gmail.com), Paul Inyang-Etoh has been retracted (i.e. withdrawn from the press) by the editor with permission of the publisher.

The reason for the article retraction redundant publication: the author has published substantially the same article under the same title in the journal «Medical and Pharmaceutical Journal» (2023. Vol. 2, Issue 1, pp. 28–42), DOI: <https://doi.org/10.55940/medphar202225>.

The Editorial Board would like to extend its sincere apologies for any inconvenience this retraction may have caused.

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 ав-

торов в пристатейном списке приводятся в **порядке упоминания** [1, 2, 3 и т.д.]. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

В оригинальных статьях допускается цитирование, как правило, не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать большинство публикаций за последние 5 лет.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты, диссертации:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Камакин Н.Ф. Пути гомеостатирования в крови инкретируемых пищеварительными железами гидролаз, их анаболическая и регуляторная роль: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 1985.

Патенты:

Баженов А.Н., Илюшина Л.В., Плесовская И.В., изобретатели; Баженов А.Н., Илюшина Л.В., Плесовская И.В., правопреемник. Методика лечения при ревматоидном артрите. Патент РФ RU 2268734. 27 января 2006 г.

Приказы:

Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib3c8k800071923> (дата обращения: 23.04.2024).

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. (In Russian). DOI: 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 medisinerstudenter. Tidsskr Nor

Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать систему BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). *Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN.*

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. *Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует перевести на английский язык самостоятельно.*

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog), PubMed. *В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI.* Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать **на английском языке и полностью**, то есть Moscow, а не «Moskva» и

не «М.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. Название издательства для ссылок в References **следует только транслитерировать** (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Приказы, указы, постановления и другие официальные документы, а также патенты транслитерируются.

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. (In Russian). DOI: 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 meditsinskoy pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib-3c8k800071923> (accessed: 23.04.2024). (In Russian).

Описание интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47> (accessed: 11.09.2013).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informationsnyy гуманитарnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). Названия всех разделов, а также резюме и ключевые слова, печатаются прописными буквами полужирным шрифтом с выравниванием по левому краю.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы.

Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную

статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес Автора по запросу от Автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, 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

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



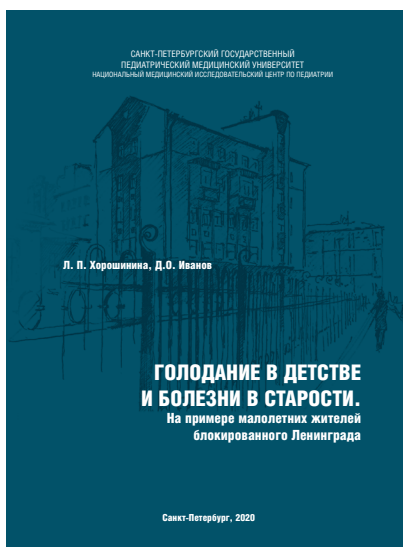
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>
