

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

3
2025



Забайкальский медицинский вестник

ISSN 1998-6173

Электронное научное издание

16+

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций
регистрационный номер Эл № ФС77-73212 от 02 июля 2018 г.

Учредитель и издатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Редакционная коллегия

Главный редактор

Ларёва Н.В. д-р мед. наук, профессор, и.о. ректора ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (г. Чита)

Заместители главного редактора

Горбунов В.В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
(г. Чита)

Серкин Д.М., канд. мед. наук, доцент, начальник научного отдела (г. Чита)

Члены редакционной коллегии:

Аксенова Т.А., д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Абрамович С.Г.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск;
Белокриницкая Т.Е., д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Баженова Ю.В.**, канд. мед. наук, г. Иркутск;
Батороев Ю.К., д-р мед. наук, г. Иркутск; **Брегель Л.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск;
Богомолова И.К., д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Бохан Н.А.**, д-р мед. наук, профессор, г. Томск;
Говорин А.В., д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Горбачев В.И.**, д-р мед. наук, г. Иркутск;
Горбачева С.М., д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Дворниченко В.В.**, д-р мед. наук, профессор,
г. Иркутск; **Евстафьева Ю.В.**, канд. мед. наук, г. Чита; **Емельянова А.Н.**, д-р мед. наук, доцент,
г. Чита; **Зоркальцева Е.Ю.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Каюкова Е.В.**, д-р мед. наук,
доцент, г. Чита; **Кибалина И.В.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Козлов Ю.А.**, д-р мед. наук, г. Иркутск;
Куклин С.Г., д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Лахман О.Л.**, д-р мед. наук, профессор,
г. Иркутск; **Левченко Н.В.**, канд. мед. наук, г. Чита; **Лобанов С.Л.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита;
Меньшикова Л.В., д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Мироманов А.М.**, д-р мед. наук, профессор,
г. Чита; **Мироманова Н.А.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Мочалова М.Н.**, канд. мед. наук, доцент,
г. Чита; **Мудров В.А.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Озорнин А.С.**, д-р мед. наук, г. Чита;
Пинелис И.С., д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Пинелис Ю.И.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита;
Писаревский Ю.Л., д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Потапова Н.Л.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита;
Просьяник В.И., канд. мед. наук, доцент, г. Чита; **Протасов К.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск;
Протопопова Н.В., д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Романова Е.Н.**, д-р мед. наук, доцент,
г. Чита; **Савилов Е.Д.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Серебрякова О.В.**, д-р мед. наук,
профессор, г. Чита; **Солпов А.В.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Харинцева С.В.**, д-р мед. наук,
профессор, г. Чита; **Цвингер С.М.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Цепелев В.Л.**, д-р мед. наук,
профессор, г. Чита; **Цыбиков Н.Н.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Шаповалов К.Г.**, д-р мед. наук,
профессор, г. Чита; **Шпрах В.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Щербак В.А.**, д-р мед. наук,
профессор, г. Чита; **Юрьева Т.Н.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск.

Адрес учредителя и издателя 672000, РФ, г. Чита, ул. Горького, 39 «а»

Адрес редакции 672000, РФ, г. Чита, ул. Горького, 39 «а»

Тел. (3022) 32-00-85

E-mail: zabmedvestnik@mail.ru

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media
registration number EI No. FS77-73212 dated 02 July 2018.

Founder and publisher Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of Ministry of Health of the Russian Federation

Editorial board**Editor-in-chief**

Lareva N.V., MD, Professor, Acting Rector of FSBEI HE “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of Russia (Chita)

Deputy editors-in-chief

Gorbunov V.V., MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics (Chita)

Serkin D.M., PhD, Associate Professor, Head of Research Department (Chita)

Editorial Board Members:

Aksenova T.A., MD, Associate Professor, Chita; **Abramovich S.G.**, MD, Professor, Irkutsk; **Belokrinskaya T.E.**, MD, Professor, Chita; **Bazhenova Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Irkutsk; **Batoroev Y.K.**, MD, Irkutsk; **Bregel L.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Bogomolova I.K.**, MD, Professor, Chita; **Bokhan N.A.**, MD, Professor, Tomsk; **Govorin A.V.**, MD, Professor, Chita; **Gorbachev V.I.**, MD, Irkutsk; **Gorbacheva S.M.**, MD, Professor, Irkutsk; **Dvornichenko V.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Evstafieva Y.V.**, PhD, Chita; **Emelyanova A.N.**, MD, Associate Professor, Chita; **Zorkaltseva E.Yu.**, MD, Professor, Irkutsk; **Kayukova E.V.**, MD, Associate Professor, Chita; **Kibalina I.V.**, MD, Associate Professor, Chita; **Kozlov Y.A.**, MD, Irkutsk; **Kuklin S.G.**, MD, Professor, Irkutsk; **Lakhman O.L.**, MD, Professor, Irkutsk; **Levchenko N.V.**, PhD, Chita; **Lobanov S.L.**, MD, Professor, Chita; **Menshikova L.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Miromanov A.M.**, MD, Professor, Chita; **Miromanova N.A.**, MD, Associate Professor, Chita; **Mochalova M.N.**, PhD, Associate Professor, Chita; **Mudrov V.A.**, MD, Associate Professor, Chita; **Ozornin A.S.**, MD, Chita; **Pinelis I.S.**, MD, Professor, Chita; **Pinelis Y.I.**, MD, Associate Professor, Chita; **Pisarevsky Y.L.**, MD, Professor, Chita; **Potapova N.L.**, MD, Associate Professor, Chita; **Prosyaniuk V.I.**, PhD, Associate Professor, Chita; **Protasov K.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Protopopova N.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Romanova E.N.**, MD, Associate Professor, Chita; **Savilov E.D.**, MD, Professor, Irkutsk; **Serebryakova O.V.**, MD, Professor, Chita; **Solpov A.V.**, MD, Associate Professor, Chita; **Kharintseva S.V.**, MD, Professor, Chita; **Tsvinger S.M.**, MD, Associate Professor, Chita; **Tsepelev V.L.**, MD, Professor, Chita; **Tsybikov N.N.**, MD, Professor, Chita; **Shapovalov K.G.**, MD, Professor, Chita; **Shprakh V.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Shcherbak V.A.**, MD, Professor, Chita; **Yuryeva T.N.**, MD, Professor, Irkutsk.

Address of the founder and publisher 39a Gorky St., Chita, Russian Federation, 672000

Address of the editorial office 39a Gorky St., Chita, Russian Federation, 672000

tel. (3022) 32-00-85

E-mail: zabmedvestnik@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2025_3_3

УДК: 616.441-002-036.12-071-092

Бабинский В.В., Гринь Н.О., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а****Резюме.**

Введение. Распространенность хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) – более 5% популяции мира. Несмотря на это, тактика и методы лечения АИТ не претерпевают нововведений в отношении терапии много лет, тогда как современная тенденция к лечению других аутопатологий стремится к применению моноклональных антител. Однако было замечено, что при применении некоторых ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для лечения онкопатологии у больных дебютировали различные аутоиммунные заболевания. Этот факт открывает перспективу к изучению новых звеньев патогенеза АИТ.

Цель исследования: выявление концентрации молекул *sCD25*, *s4-1BB*, *sLAG-3*, *sTim-3*, *sGalectin-9* у лиц, страдающих различными формами АИТ.

Методы. Участие в исследовании принял 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет, распределённых на четыре группы: I Здоровые ($n = 10$); II Носители антител к тиреопероксидазе (АТкТПО) ($n = 11$); III Субклиническая форма гипотиреоза АИТ ($n = 6$); IV АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным ($n = 4$). Проводился забор венозной крови для определения уровня АТкТПО методом ИФА, концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина, методом иммунохемилуминесценции, уровня *CD25*, *4-1BB*, *Tim-3*, *LAG-3*, *Galectin-9* методом проточной цитофлуориметрии. Статистическая обработка проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал–Уоллиса.

Результаты. Уровень *sCD25* снизился почти на 85% ($P = 0,001$) с контрольных 19,2 пг/мл (2,20; 29,9) в группах: II 2,83 пг/мл (2,24; 3,17), III 3,23 пг/мл (2,69; 45,8) и IV 3,05 пг/мл (2,31; 7,37). Концентрация *4-1BB* увеличилась в три раза ($P = 0,001$) в группах: II 35,0 пг/мл (15,5; 39,8), III 31,9 (27,8; 44,4) с контрольных 11,8 пг/мл (4,96; 14,0). *sTim-3* снизился более чем на 98% ($P = 0,001$) с группы I 280 пг/мл (13,7; 321) при сравнении с группами: II 5,22 пг/мл (2,13; 6,34), III 4,10 пг/мл (3,36; 5,34), IV 1,26 пг/мл (0,362; 2,45). Содержание *LAG-3* снизилось на 66% ($P = 0,001$) при сравнении группы I 51,1 пг/мл (20,1; 60,1) с II 20,1 пг/мл (2,23; 41,6). Концентрация галектина-9 во II группе 277 пг/мл (196; 378) в 5 раз ниже, чем в I 1377 пг/мл (1140; 1910) ($P = 0,001$).

Заключение. При развитии АИТ снижается концентрация *CD25*, *Tim-3*, *LAG-3*, *Galectin-9*, а уровень *4-1BB* увеличивается.

Ключевые слова: контрольные точки иммунного ответа, аутоиммунный тиреоидит, *CD25*, *4-1BB*, *Tim-3*, *LAG-3*, *Galectin-9*, АИТ, ТТГ; Т4св.

Babinsky V.V., Grin N.O., Tereshkov P.P., Fefelova E.V., Tsybikov N.N.

SERUM LEVEL OF SOLUBLE MOLECULES OF IMMUNE RESPONSE CHECKPOINTS IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract.

Introduction: The prevalence of chronic autoimmune thyroiditis (AIT) is more than 5% of the world's population. Despite this, the tactics and methods of treating AIT have not undergone innovations in terms of therapy for many years, while the modern trend in the treatment of other autopathologies is to use monoclonal antibodies. However, it was noted that with the use of some immune checkpoint inhibitors for the treatment of oncopathology, various autoimmune diseases debuted in patients. This fact opens up the prospect of studying new links in the pathogenesis of AIT.

Aim: determination of the level of sCD25, s4-1BB, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 molecules in individuals suffering from various forms of AIT.

Material and methods: The study involved 31 subjects aged 18 to 40 years, divided into four groups: I Healthy ($n = 10$); II Carriers of antibodies to thyroid peroxidase (ATkTPO) ($n = 11$); III Subclinical form of hypothyroidism AIT ($n = 6$); IV AIT with hypothyroidism, medically compensated ($n = 4$). Venous blood was collected to determine the ATkTPO level by ELISA, the concentration of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine by immunochemiluminescence, the level of CD25, 4-1BB, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 by flow cytometry. Statistical processing was performed using the Kruskal-Wallis one-way analysis of variance.

Results: The sCD25 level decreased by almost 85% ($P = 0,001$) from the control 19,2 pg/ml (2,20; 29,9) in groups: II 2,83 pg/ml (2,24; 3,17), III 3,23 pg/ml (2,69; 45,8), and IV 3,05 pg/ml (2,31; 7,37). The concentration of 4-1BB increased threefold ($P = 0,001$) in groups: II 35,0 pg/ml (15,5; 39,8), III 31,9 (27,8; 44,4) from the control 11,8 pg/ml (4,96; 14,0). sTim-3 decreased by more than 98% ($P = 0,001$) from group I 280 pg/ml (13,7; 321) when compared with groups: II 5,22 pg/ml (2,13; 6,34), III 4,10 pg/ml (3,36; 5,34), IV 1,26 pg/ml (0,362; 2,45). The content of LAG-3 decreased by 66% ($P = 0,001$) when comparing group, I 51,1 pg/ml (20,1; 60,1) with II 20,1 pg/ml (2,23; 41,6). The concentration of Galectin-9 in group II 277 pg/ml (196; 378) is 5 times lower than in I 1377 pg/ml (1140; 1910) ($P = 0,001$).

Conclusion: With the development of AIT, the concentration of CD25, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 decreases, and the level of 4-1BB increases.

Keywords: immune response checkpoints, autoimmune thyroiditis, CD25, 4-1BB, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, AIT, TSH, free T4

Введение. Известно, что хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) страдает более 5% населения мира. Стоит отметить преимущественное поражение женского населения. Таким образом, на одного больного аутоиммунным тиреоидитом мужчину приходится девять женщин. В структуре тиреоидитной патологии, АИТ занимает от 20 до 50% [1]. На сегодняшний день тенденция частоты встречаемости аутоиммунного тиреоидита стремится к увеличению, особенно в экологически неблагоприятных регионах. Так, было замечено, что в районах с нормальным содержанием йода распространенность аутоиммунного тиреоидита в несколько раз превосходила территории с йододефицитом [2].

Установлено, что в патогенезе аутоиммунного тиреоидита важную роль играет сложный каскад иммунологических реакций, обусловленных генетическим дефектом. Это выражается в дисфункции механизмов иммунологического надзора, что способствует активации аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов, специфичных к антигенам фолликулярного эпителия щитовидной железы. Достигается это посредством угнетения супрессивной и стимуляцией хелперной функции, а также нарушением передачи информации В-лимфоцитам, которые начинают продуцировать органоспецифические антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе [3]. В последних клинических рекомендациях об аутоиммунном тиреоидите, при развитии гипотиреоза рекомендуется гормон – заместительная терапия. Однако, медикаментозное воздействие на аутоиммунный процесс

отсутствует [4]. Вместе с тем подходы к лечению аутоиммунных заболеваний обретают тенденцию к применению генно-инженерных биологических препаратов. Так, при лечении ревматоидного артрита используют ингибиторы ФНО- α (Инфликсимаб, Адалимумаб), ингибиторы IL-6 (Тоцилизумаб, Сарилумаб), Анти CD20 (Ритуксимаб) [5].

Было замечено, что при лечении онкологических заболеваний препаратами, ингибирующими иммунные контрольные точки, одним из осложнений терапии было развитие эндокринопатий (тиреоидит, адреналит, гипопизит, сахарный диабет 1 типа). Наиболее часто применяемыми представителями ингибиторов иммунных контрольных точек являются моноклональные антитела к PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб), PD-1L (Авелумаб, Атезорлизумаб), CTLA-4 (Ипилимумаб, Трелелиумаб) [6].

В предыдущем нашем исследовании выявлено снижение содержания растворимых молекул контрольных точек иммунного ответа sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4, sB7.2 в периферической крови у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита [7].

Однако это не единственные молекулы контрольных точек иммунного ответа, уровень которых изменяется у больных с аутоиммунным тиреоидитом.

В настоящее время расширяется спектр исследований растворенных иммунных контрольных точек. Следует признать, что данные противоречивы и не объясняют механизмы формирования хронического аутоиммунного тиреоидита.

Цель работы: определение уровня молекул sCD25, s4-1BB, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 у лиц, страдающих различными формами аутоиммунного тиреоидита.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Критериями включения являлись больные хроническим аутоиммунным тиреоидитом, лица, имеющие высокий титр антител к тиреопероксидазе, здоровые лица. Критериями не включения при отборе являлись: беременность, период лактации, гинекологические заболевания, другие эндокринопатии, онкологические заболевания, хронические и острые воспалительные заболевания, заболевания сердца (перикардит, миокардит, эндокардит, ИБС, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии), тяжелые нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия любого генеза, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, печеночная и почечная недостаточность, аутоиммунные поражения соединительной ткани, болезни крови, острые нарушения мозгового кровообращения, заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией, хронический алкоголизм, курение. Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2004 г. и «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 124 от 10.11.2022). Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие.

Участники были распределены на группы: I. Здоровые ($n = 10$), лица, имеющие нормальный уровень тиреотропного гормона и отсутствие антител к тиреопероксидазе; II. Носители антител к тиреопероксидазе ($n = 11$), лица, имеющие высокий уровень антител к тиреопероксидазе в сочетании с нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св.), без патологических изменений при ультразвуковой визуализации щитовидной железы; III. Субклиническая форма гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите ($n = 6$). В эту группу вошли лица, обладающие высокой концентрацией антител к тиреопероксидазе и тиреотропного гормона и референсным уровнем свободного тироксина, а также имеющие диффузные изменения щитовидной железы при ультразвуковом исследовании; IV. Больные аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным ($n = 4$). При отборе испытуемых проводился общий осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы, осуществлялся забор венозной крови для определения уровня антител к тиреопероксидазе методом иммуноферментного анализа (набор «ТироидИФА-атТПО»), концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина, методом

иммунохемилюминесценции («Access 2» с использованием регулярных реактивов). Определение уровня sCD25, s4-1BB, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 в периферической крови проводили мультиплексным анализом (Biolegend) с использованием наборов Human Immune-checkpoints проточной цитофлуориметрией на приборе CytoFlex (Beckman Coulter). Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал–Уоллисса. Результаты в таблицах представлены как медиана (Me) и (25; 75) процентиль. Статистическая значимость различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенные исследования показали, что уровень sCD25 снизился почти на 85% ($P = 0,001$) от контроля 19,2 pg/ml (2,20; 29,9) в группах: носителей антител к тиреопероксидазе 2,83 pg/ml (2,24; 3,17), субклинической формы гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите 3,23 pg/ml (2,69; 45,8), и АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным 3,05 pg/ml (2,31; 7,37).

По мере прогрессирования аутоиммунного тиреоидита, концентрация 4-1BB увеличивается почти в три раза ($P = 0,001$) в группах носителей антител к тиреопероксидазе 35,0 pg/ml (15,5; 39,8) и субклинической формы гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите 31,9 (27,8; 44,4). Однако уровень 4-1BB в группе АИТ, осложненный гипотиреозом, медикаментозно компенсированным 12,7 pg/ml (9,98; 18,9), снизился к исходному показателю группы контроля 11,8 pg/ml (4,96; 14,0).

Уровень sTim-3 снижался более чем на 98% ($P = 0,001$) от группы контроля 280 pg/ml (13,7; 321) при сравнении с группами носителей антител к тиреопероксидазе 5,22 pg/ml (2,13; 6,34), субклинической формы гипотиреоза при АИТ 4,10 pg/ml (3,36; 5,34) и аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным 1,26 pg/ml (0,362; 2,45). Кратное снижение sTim-3 в группе IV, также показало достоверность при сравнении с II группой ($P = 0,001$) и III группой ($P = 0,001$) исследуемых.

Снижение содержания LAG-3 на 66% ($P = 0,001$) обнаружено при сравнении контрольной группы 51,1 pg/ml (20,1; 60,1) с группой носителей антител к тиреопероксидазе 20,1 pg/ml (2,23; 41,6). Однако в группах III 2,28 pg/ml (2,05; 10,1) и IV 2,19 pg/ml (2,09; 2,26), снижение концентрации sLAG-3 составило 96% ($P = 0,001$) от контроля и 89% от II группы.

Концентрация Galectin-9 в периферической крови у группы носителей АТ к ТПО 277 pg/ml (196; 378) в 5 раз ниже, чем в контрольной группе 1377 pg/ml (1140; 1910) ($P = 0,001$). Уровень Galectin-9 в группах III и IV снизился почти в 4 раза при сравнении с I группой (Таблица 1).

Таблица 1

Изменение уровня тиреоидных показателей и растворимых молекул контрольных точек иммунного ответа

Table 1

Changes in the level of thyroid indicators and immune checkpoints

Показатели / Группы	Группа I Здоровые (n = 10)	Группа II Носители АТ к ТПО (n = 11)	Группа III Субклиническая форма гипотиреоза при АИТ (n = 6)	Группа IV АИТ, с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным (n = 4)	Тестовая Статистика Df = 3
АТ к ТПО (Ед/мл)	17 (13,0; 20,0)	756 (515; 873) $p_1 < 0,001$	636 (525; 884) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,890$	1007 (673; 1284) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,451$ $p_3 = 0,023$	$\chi^2 = 102,63$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,6182$
ТТГ (мкМЕ/мл)	2,6 (2,00; 3,60)	1,45 (0,997; 3,48) $p_1 = 0,034$	5,87 (4,70; 8,16) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,36 (2,67; 4,12) $p_1 = 0,164$ $p_2 = 0,011$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2 = 85,95$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5178$

T4св (пмоль/л)	8 (6,40; 10,10)	11,4 (10,1; 12,5) $p_1 = < 0,001$	11,6 (10,3; 13,9) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,927$	12,4 (9,67; 13,9) $p_1 = 0,017$ $p_2 = 0,935$ $p_3 = 0,998$	$\chi^2 = 50.65$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,3051$
sCD25 (pg/ml)	19,2 (2,20; 29,9)	2,83 (2,24; 3,17) $p_1 = < 0,001$	3,23 (2,69; 45,8) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,072$	3,05 (2,31; 7,37) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,869$ $p_3 = 0,484$	$\chi^2 = 6.48$ $p = 0,090$ $\varepsilon^2 = 0,0390$
s4-1BB (pg/ml)	11,8 (4,96; 14,0)	35 (15,5; 39,8) $p_1 = < 0,001$	31,9 (27,8; 44,4) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,011$	12,7 (9,98; 18,9) $p_1 = 0,544$ $p_2 = < 0,001$ $p_3 = < 0,001$	$\chi^2 = 84.60$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5096$
sTim-3 (pg/ml)	280 (13,7; 321)	5,22 (2,13; 6,34) $p_1 = < 0,001$	4,1 (3,36; 5,34) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,585$	1,26 (0,362; 2,45) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = < 0,001$ $p_3 = < 0,001$	$\chi^2 = 116.27$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,7004$
sGalectin-9 (pg/ml)	1377 (1140; 1910)	277 (196; 378) $p_1 = < 0,001$	311 (234; 399) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,414$	396 (273; 463) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,676$ $p_3 = 0,985$	$\chi^2 = 99,51$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5995$
sLAG-3 (pg/ml)	51,1 (20,1; 60,1)	20,1 (2,23; 41,6) $p_1 = < 0,001$	2,28 (2,05; 10,1) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = < 0,001$	2,19 (2,09; 2,26) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = < 0,001$ $p_3 = 0,141$	$\chi^2 = 84.77$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5106$

p – статистически значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни.

p_1 – статистическая значимость различий между группой здоровых и группами: носителей АТ к ТПО, субклинической формой гипотиреоза при АИТ; АИТ осложненный гипотиреозом, медикаментозно компенсированным.

p_2 – статистическая значимость различий между группой носителей АТ к ТПО и группами субклинической формой гипотиреоза при АИТ; АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным.

p_3 – статистическая значимость различий между группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ и группой АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным.

ε^2 – размер эффекта.

Обсуждение.

Нами показано, что у больных аутоиммунным тиреоидитом резко снижается уровень sCD25. Известно, что CD25 – это α -цепь рецептора к IL2, взаимодействующая с другими субъединицами (β и γ), формирующая высокоаффинную связь с IL2. Экспрессируется преимущественно на активированных Т и В лимфоцитах, моноцитах и некоторых клетках врожденного иммунитета, что в свою очередь увеличивает их пролиферацию и выживаемость. Некоторые из перечисленных клеток при воздействии на рецептор к IL2 способны самостоятельно синтезировать IL2, что в свою очередь ведет к аутокринной стимуляции [8]. Конститутивная экспрессия CD25+ на регуляторных Т-лимфоцитах (Treg) позволяет активно конкурировать с неактивными Т-лимфоцитами за IL2. Таким образом, Treg способны ограничивать доступность IL2 для других клеток, поддерживая тем самым иммунологическую толерантность [9]. Однако в периферической крови обнаруживаются растворенные формы CD25 (sCD25). Известно, что sCD25 образуется в результате протеолитического расщепления, преимущественно с поверхности активированных Т-клеток, а уровни «выделения»

CD25 напрямую связаны со скоростью пролиферации активированных Т-клеток. Точная роль sCD25 в механизмах иммунитета и толерантности остается неясной. Одним из предположений относительно функции sCD25 является его способность действовать как рецептор-ловушка для IL2, что приводит к снижению биодоступности последнего [10]. Таким образом, уменьшение концентрации sCD25 сопровождается возможным усилением аутоиммунных сдвигов, что и происходит в патогенезе АИТ.

Наряду со сказанным, в группах II и III резко возрастает содержание молекулы s4-1BB, которая также известна как CD137, является одной из костимулирующих молекул. Относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли, экспрессируется на Т-, В-лимфоцитах, моноцитах и некоторых эпителиальных клетках. Активированные антигенпрезентирующие клетки экспрессируют на своей мембране лиганд для 4-1BB (4-1BBL). Их взаимодействие обеспечивает двунаправленную стимуляцию выше указанных клеток. Растворимые формы 4-1BB генерируются путем дифференциального сплайсинга и, по-видимому, секретируются Т-клетками [11]. Медикаментозная компенсация сопровождается уменьшением концентрации s4-1BB, что, конечно, сопровождается отменой стимулирующего эффекта этой молекулы.

Уровень растворимой молекулы Tim-3 резко снижается во всех группах исследуемых пациентов. Известно, что Tim-3 является жизненно важным контрольным иммунным белком, осуществляющим негативную регуляцию иммунного ответа. Экспрессируется на различных типах иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты (Th1, Th17, Treg), макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, NK-клетки, моноциты. Однако современный взгляд на его функцию не так однозначен. Дендритные клетки (ДК) тоже экспрессируют Tim-3, при этом число этих молекул намного больше, чем у Т-лимфоцитов. Экспрессия Tim-3 на перечисленных иммунокомпетентных клетках оказывает разное влияние на них. Это было продемонстрировано в экспериментальной модели аутоиммунного заболевания сердца на мышах. С помощью блокировки сигналов от Tim-3, осуществляемой антителами к Tim-3, было достигнуто снижение экспрессии Tim-3 и CD80 на тучных клетках и макрофагах, что в свою очередь вызывало снижение уровня CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов и как следствие Treg. Это привело к усугублению течения аутоиммунного миокардита. Многочисленные исследования, посвященные изучению роли Tim-3 у пациентов с ревматоидным артритом, сходятся во мнении целесообразности использования маркера Tim-3 для оценки степени тяжести аутоагрессивного процесса [12]. Из сказанного становится очевидным, что Tim-3 тесно связан с иммунорегуляцией и участвует в развитии многих заболеваний, в том числе и аутоиммунных, где играет важную роль в иммунологической толерантности. Растворенная форма Tim-3 формируется под воздействием ADAM10/17.

Лигандом для Tim-3 является Galectin-9. Впервые Galectin-9 был идентифицирован как трансмембранный переносчик уратов [13]. В настоящее время одной из его ведущих ролей является функция ко-ингибитора, так как Galectin-9 участвует в дифференцировке T-reg. Также Galectin-9 является эозинофильным хемоаттрактантом во время воспаления. Было замечено, что при высоких концентрациях Galectin-9 способствует развитию апоптоза CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов. В то же время, его низкая концентрация способствует увеличению синтеза цитокинов, активированных Т-лимфоцитами [14]. Помимо этого, связываясь с В-клеточным рецептором (BCR), Galectin-9 ингибирует передачу сигналов через него, что в свою очередь влияет на порог активации аутореактивных В-лимфоцитов. Взаимодействие Tim-3 и Galectin-9 вызывает апоптоз Th1 и Th17, а также ингибирует секрецию IFN- γ [15].

Ген активации лимфоцитов – 3 (LAG-3) является самой распространенной контрольной точкой, так как он экспрессируется на NK, NKT, Treg, плазматических, дендритных, Т и активированных В-клетках. На этом распространенность экспрессии LAG-3 не заканчивается, он также встречается на мембранах клеток коры головного мозга и мозжечка [16]. Лигандом LAG-3 является главный комплекс гистосовместимости класса II (МНСII). Из-за высокого сродства к молекулам МНСII, LAG-3 конкурирует с CD4, приводит к блокировке взаимодействия между CD4 и МНСII. Однако МНСII является не единственным лигандом для LAG-3. Одним из альтернативных лигандов является Galectin-3. Он широко распространен среди различных тканей и типов клеток [17]. Так, взаимодействие LAG-3 и Galectin-3 необходимо для подавления CD8⁺ Т-клеток. В зависимости от специфичности

воспалительного состояния Galectin-3 может быть положительным или отрицательным регулятором воспалительного ответа. Под действием трансмембранных металлопротеаз, ADAM10 и ADAM17, происходит расщепление внеклеточной части LAG-3 с высвобождением её растворимой формы (sLAG-3) [18]. Функция sLAG-3 до сих пор полностью не определена. Существует предположение, что sLAG-3 быстро деградирует и теряет способность связываться с молекулами МНС класса II. В связи с чем его считают «отходами» расщепления LAG-3 [19]. Однако другие исследования показали, что sLAG3 играет решающую роль в презентации антигена дендритными клетками [20]. Как следует из предоставленного анализа полученных нами результатов и литературных источников, до сих пор не существует окончательного мнения о роли растворимых молекул контрольных точек иммунного ответа в патогенезе АИТ, что актуализирует исследование в данном направлении.

Заключение.

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о снижении содержания молекул контрольных точек иммунного ответа sCD25, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 и повышении концентрации s4-1BB в периферической крови у больных, страдающих от аутоиммунного тиреоидита. В зависимости от этапа развития аутоиммунного тиреоидита, кратно изменялась концентрация контрольных точек иммунного ответа. Вероятно, они играют доминирующую роль в патогенезе АИТ.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Бабинский В.В. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гринь Н.О. – 10% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Терешков П.П. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование).

Фефелова Е.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Цыбиков Н.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Conrad N., Misra S., Verbakel J.Y., et al. Cambridge G. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023 Jun 3; 401 (10391): 1878–1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9.
2. Строев Ю.И., Агафонов П.В., Коровин А.Е., и соавт. Медицинская география и экология аутоиммунного тиреоидита хасимото и связанных с ним заболеваний. Российские биомедицинские исследования. 2022. № 2., doi: 10.56871/2889.2022.10.83.006.
3. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May; 44 (5): 883–890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. «Гипотиреоз». 2024 г.
5. Klimak M., Nims R.J., Pferdehirt L., et al. Immunoengineering the next generation of arthritis therapies.

- Acta Biomater. 2021 Oct 1; 133: 74–86. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.062. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33823324; PMCID: PMC8941669.
6. Dhodapkar K.M., Duffy A., Dhodapkar M.V. Role of B cells in immune-related adverse events following checkpoint blockade. *Immunol Rev.* 2023 Sep; 318 (1): 89–95. doi: 10.1111/imr.13238. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421187; PMCID: PMC10530150.
 7. Бабинский В.В. Изменения уровня контрольных точек иммунного ответа у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024; 9 (4): 69–74. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.8>
 8. Siemiątkowska A., Bryl M., Kosicka-Noworzyń K., et al. Serum sCD25 Protein as a Predictor of Lack of Long-Term Benefits from Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 23; 13 (15): 3702. doi: 10.3390/cancers13153702. PMID: 34359602; PMCID: PMC8345204.
 9. Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. *Cancer Cell.* 2023 Mar 13;41(3):450-465. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.014. PMID: 36917950.
 10. Damoiseaux J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. *Clin Immunol.* 2020 Sep;218:108515. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32619646.
 11. Luu K., Shao Z., Schwarz H. The relevance of soluble CD137 in the regulation of immune responses and for immunotherapeutic intervention. *J Leukoc Biol.* 2020 May; 107 (5): 731–738. doi: 10.1002/JLB.2MR1119-224R. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32052477.
 12. Liu Y., Chen H., Chen Z., et al. Novel Roles of the Tim Family in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 17; 12: 748–787. doi: 10.3389/fimmu.2021.748787. PMID: 34603337; PMCID: PMC8484753.
 13. Leal-Pinto E., Tao W., Rappaport J., Richardson M., Knorr B.A., Abramson R.G. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem.* 1997 Jan 3; 272 (1): 617–25. doi: 10.1074/jbc.272.1.617. PMID: 8995305.
 14. Moar P., Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. *Cell Immunol.* 2021 Mar; 361: 104287. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104287. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33494007.
 15. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 2020 Aug 18; 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025. PMID: 32973809; PMCID: PMC7461801.
 16. Yang K., Wu Z., Zhang H., et al. Cheng Q. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Mol Cancer.* 2022 Feb 8; 21 (1): 39. doi: 10.1186/s12943-022-01513-z. PMID: 35135556; PMCID: PMC8822752.
 17. Cai L., Li Y., Tan J., Xu L., et al. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2023 Sep 5; 16 (1): 101. doi: 10.1186/s13045-023-01499-1. Erratum in: *J Hematol Oncol.* 2023 Sep 29; 16 (1): 105. doi: 10.1186/s13045-023-01503-8. PMID: 37670328; PMCID: PMC10478462.
 18. Kraehenbuehl L., Weng C.H., Eghbali S., Wolchok J.D., Merghoub T. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Jan; 19 (1): 37–50. doi: 10.1038/s41571-021-00552-7. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34580473.
 19. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res.* 2020 Aug; 30 (8): 660–669. doi: 10.1038/s41422-020-0343-4. Epub 2020 May 28. PMID: 32467592; PMCID: PMC7395714.
 20. Huo J.L., Wang Y.T., Fu W.J., Lu N., Liu Z.S. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol.* 2022 Jul 26; 13: 956–090. doi: 10.3389/fimmu.2022.956090. PMID: 35958563; PMCID: PMC9361790.

References:

1. Conrad N., Misra S., Verbakel J.Y., et al. Cambridge G. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2023 Jun 3; 401 (10391): 1878–1890. doi: 10.1016/S

0140-6736(23)00457-9.

2. Stroeve Yu.I., Agafonov P.V., Korovin A.E., et al. Medical geography and ecology of hashimoto's autoimmune thyroiditis and related diseases. Russian Biomedical Research. 2022. №2. , doi: 10.56871/2889.2022.10.83.006. in Russian.
3. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2021 May; 44 (5): 883–890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1.
4. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Morgunova T.B., Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists. «Hypothyroidism.» 2024. in Russian.
5. Klimak M., Nims R.J., Pferdehirt L., et al. Immunoengineering the next generation of arthritis therapies. Acta Biomater. 2021 Oct 1; 133: 74–86. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.062. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33823324; PMCID: PMC8941669.
6. Dhodapkar K.M., Duffy A., Dhodapkar M.V. Role of B cells in immune-related adverse events following checkpoint blockade. Immunol Rev. 2023 Sep; 318 (1): 89–95. doi: 10.1111/imr.13238. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421187; PMCID: PMC10530150.
7. Babinsky V.V. Changes in the level of immune checkpoints in patients with various forms of autoimmune thyroiditis Acta Biomedica Scientifica. 2024; 9 (4): 6974. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.8>. in Russian.
8. Siemiątkowska A., Bryl M., Kosicka-Noworzyń K., Tvrdoň J., Gołda-Gocka I., Barinow-Wojewódzki A., Głowska F.K. Serum sCD25 Protein as a Predictor of Lack of Long-Term Benefits from Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. Cancers (Basel). 2021 Jul 23; 13 (15): 3702. doi: 10.3390/cancers13153702. PMID: 34359602; PMCID: PMC8345204.
9. Tay C., Tanaka A., Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. Cancer Cell. 2023 Mar 13; 41 (3): 450–465. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.014. PMID: 36917950.
10. Damoiseaux J. The IL-2 – IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. Clin Immunol. 2020 Sep; 218: 108–115. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32619646.
11. Luu K., Shao Z., Schwarz H. The relevance of soluble CD137 in the regulation of immune responses and for immunotherapeutic intervention. J Leukoc Biol. 2020 May; 107 (5): 731–738. doi: 10.1002/JLB.2MR1119-224R. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32052477.
12. Liu Y., Chen H., Chen Z., et al. Novel Roles of the Tim Family in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2021 Sep 17; 12: 748–787. doi: 10.3389/fimmu.2021.748787. PMID: 34603337; PMCID: PMC8484753.
13. Leal-Pinto E., Tao W., Rappaport J., Richardson M., Knorr B.A., Abramson R.G. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. J Biol Chem. 1997 Jan 3; 272 (1): 617–25. doi: 10.1074/jbc.272.1.617. PMID: 8995305.
14. Moar P., Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. Cell Immunol. 2021 Mar; 361: 104–287. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104287. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33494007.
15. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. Front Immunol. 2020 Aug. 18; 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025. PMID: 32973809; PMCID: PMC7461801.
16. Yang K., Wu Z., Zhang H., et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. Mol Cancer. 2022 Feb 8; 21 (1): 39. doi: 10.1186/s12943-022-01513-z. PMID: 35135556; PMCID: PMC8822752.
17. Cai L., Li Y., Tan J., Xu L., Li Y. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. J Hematol Oncol. 2023 Sep 5; 16 (1): 101. doi: 10.1186/s13045-023-01499-1. Erratum in: J Hematol Oncol. 2023 Sep. 29; 16 (1): 105. doi: 10.1186/s13045-023-01503-8. PMID: 37670328; PMCID: PMC10478462.
18. Kraehenbuehl L., Weng C.H., Eghbali S., Wolchok J.D., Merghoub T. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. Nat Rev Clin Oncol. 2022 Jan; 19 (1): 37–50. doi: 10.1038/s41571-021-00552-7. Epub 2021 Sep. 27. PMID: 34580473.

19. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res.* 2020 Aug; 30 (8): 660–669. doi: 10.1038/s41422-020-0343-4. Epub 2020 May 28. PMID: 32467592; PMCID: PMC7395714.
20. Huo J.L., Wang Y.T., Fu W.J., Lu N., Liu Z.S. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol.* 2022 Jul 26; 13: 956090. doi: 10.3389/fimmu.2022.956090. PMID: 35958563; PMCID: PMC9361790.

Информация об авторах:

1. **Бабинский Владимир Владимирович**, очный аспирант кафедры патологической физиологии, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0002-2361-688X;
2. **Гринь Наталья Олеговна**, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: i.natascha89@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-7146-8241;
3. **Терешков Павел Петрович**, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной биологии, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499;
4. **Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., профессор, доцент кафедры патологической физиологии, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352;
5. **Цыбиков Намжил Нанзатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедры патологической физиологии, e-mail: thybikov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0975-2351.

Author information:

1. **Babinsky V.V.**, full-time postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0002-2361-688X;
2. **Grin N.O.**, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: i.natascha89@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-7146-8241;
3. **Tereshkov P.P.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical, Biochemistry and Immunology at the Research Institute of Molecular Biology, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499;
4. **Fefelova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352;
5. **Tsybikov N.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, e-mail: thybikov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0975-2351.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

¹Волкова Н.И., ¹Давиденко И.Ю., ²Головин С.Н., ²Шебеко С.К., ²Ермаков А.М., ²Родькин С.В.,
²Кириченко Е.Ю.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

²ФГБОУ ВО «Донской государственной технической университет», факультет «Биоинженерия
 и ветеринарная медицина», 344000, Россия, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, д. 1

Цель исследования: определить биохимические и морфологические особенности различных подтипов ГСД у беременных крыс.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование на белых нелинейных крысах: 50 самках и 15 самцах. Крысы-самки после подтверждения были разделены 3 группы: I группа – 15 беременных крыс (контрольная), II группа – 12 беременных крыс (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы); III группа – 12 беременных крыс (модель подтипа с ИР). Всем крысам проведено определение уровней глюкозы, инсулина, адипонектина, лептина, оментина, интерлейкина-6, С-пептида и С-реактивного белка в венозной крови, а также гистоморфологические исследования ткани поджелудочной железы.

Результаты. Согласно полученным данным для испытуемых в группе III был характерен более низкий уровень адипонектина [245 (225; 290) нг/мл; $p < 0,001$], более высокие уровни лептина [8,45 (6,1; 12) нг/мл; $p < 0,001$] и С-реактивного белка [1678 (1550; 1818) нг/мл; $p < 0,001$], а также был выявлен высокий уровень С-пептида [5448 (3852; 6861) пг/мл; $p < 0,001$]. При гистологическом исследовании в эндокринной части отмечены признаки полнокровия и расширения стенок капилляров, дистрофия альфа клеток, а также отеочность и отслойка групп клеток от капсулы. Для исследуемых в группе II был выявлен более низкий уровень С-пептида [1907 (1560; 2082) пг/мл; $p = 0,01$], что свойственно для пациентов с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. При гистологическом исследовании были выявлены признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части органа, так и в островках Лангерганса.

Заключение. Мы охарактеризовали биохимические и морфологические особенности различных подтипов ГСД у беременных крыс, что позволило сформировать предполагаемые патогенетические модели данных подтипов. Представленные модели могут быть использованы в научной, а затем и клинической практике для верификации патогенетического подтипа ГСД.

Ключевые слова: модель подтипов ГСД, биохимические показатели, гистология, островки Лангерганса

¹Volkova N.I., ¹Davidenko I.Yu., ²Golovin S.N., ²Shebeko S.K., ²Ermakov A.M., ²Rodkin S.V.,
²Kirichenko E.Yu.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF VARIOUS SUBTYPES OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN PREGNANT RATS

¹Rostov State Medical University, 29 Nahichevansky av., Rostov-on-Don, Russia, 344022;

²Don State Technical University, Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, 1 Gagarina sq.,
 Rostov-on-Don, Russia, 344000

The aim of the research. To determine the biochemical and morphological features of various GDM subtypes in pregnant rats.

Materials and methods. A prospective study was conducted on white nonlinear rats: 50 females and 15 males. After confirmation, female rats were divided into 3 groups: group I – 15 pregnant rats (control), group

II – 12 pregnant rats (subtype model with pancreatic β -cell dysfunction); group III – 12 pregnant rats (subtype model with IR). All rats underwent determination of glucose, insulin, adiponectin, leptin, omentin, interleukin-6, C-peptide and C-reactive protein levels in venous blood, as well as histomorphological studies of pancreatic tissue.

Results. *According to the data obtained, the subjects in group III were characterized by lower levels of adiponectin [245 (225; 290) ng/ml; $p < 0,001$], higher levels of leptin [8,45 (6,1; 12) ng/ml; $p < 0,001$] and C-reactive protein [1678 (1550; 1818) ng/ml; $p < 0,001$], and a high level of C-peptide was also detected [5448 (3852; 6861) pg/ml; $p < 0,001$]. Histological examination of the endocrine part showed signs of fullness and expansion of the capillary walls, dystrophy of alpha cells, as well as swelling and detachment of cell groups from the capsule. For those studied in group II, a lower level of C-peptide was detected [1907 (1560; 2082) pg/ml; $p = 0,01$], which is typical for patients with pancreatic β -cell dysfunction. Histological examination revealed signs of deformation of the pancreatic lobules and necrobiotic changes both in the exocrine part of the organ and in the islets of Langerhans.*

Conclusion. *We characterized the biochemical and morphological features of various GDM subtypes in pregnant rats, which allowed us to form prospective pathogenetic models of these subtypes. The presented models can be used in scientific and then clinical practice to verify the pathogenetic subtype of GDM.*

Keywords: *model of GDM subtypes, biochemical parameters, histology, islets of Langerhans*

Введение.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, которая впервые выявляется в период беременности. ГСД является достаточно распространенным заболеванием как в России, так и в мире в целом. Частота встречаемости гипергликемии во время беременности, по данным международных исследований, составляет до 18%, и согласно прогнозам, число таких пациенток будет только увеличиваться [1].

Нарушение углеводного обмена может развиваться у любой беременной с учетом тех гормональных и метаболических изменений, которые последовательно происходят на разных этапах беременности. У здоровой беременной для преодоления физиологической инсулинорезистентности (ИР) и поддержания нормального для беременности уровня глюкозы в крови происходит компенсаторное повышение секреции инсулина поджелудочной железой примерно в 3 раза (масса бета-клеток при этом увеличивается на 10–15%). Однако существующая секреция инсулина не всегда позволяет преодолеть развивающуюся во второй половине беременности физиологическую инсулинорезистентность. Это и приводит к повышению уровня глюкозы в крови и развитию ГСД. С током крови глюкоза незамедлительно и беспрепятственно переносится через плаценту к плоду, способствуя выработке его собственного инсулина. Инсулин плода, обладая «ростоподобным» эффектом, приводит к стимуляции роста его внутренних органов на фоне замедления их функционального развития, а избыток глюкозы, поступающей от матери, посредством его инсулина откладывается с 28 недели беременности в подкожное депо в виде жира. В результате хроническая гипергликемия матери приводит к таким грозным осложнениям, как преэклампсия, мертворождение, макросомия, неонатальная гипогликемия и гипербилирубинемия, кесарево сечение и ряд других.

Согласно современным представлениям, существует несколько подтипов ГСД: подтип с преобладающей инсулинорезистентностью (ИР) и подтип с превалирующей дисфункцией β -клеток поджелудочной железы [2–7]. На сегодняшний день проведено достаточное количество исследований, изучающих фенотипические, биохимические различия данных подтипов, а также их влияние на риски краткосрочных осложнений [5]. Однако важным вопросом остается понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе гетерогенности ГСД.

В настоящее время был проведен ряд исследований, моделирующих развитие ГСД у беременных крыс. Применяемые подходы для создания моделей включают применение хирургических, химических методов, диету и использование специальных линий животных [8]. В основе хирургических методов лежат различные модификации панкреатоспленэктомии у небеременных самок крыс для индукции хронической гипергликемии с последующим их оплодотворением [9]. Описаны

также модели сахарного диабета, ассоциированные с высокожировой диетой, включающей 57% жиров и 12% углеводов [10], или диетой кафетерия (CAF), включающей 10% белка, 41% жира и 49% углеводов [11].

Наиболее употребим и легко воспроизводим химический метод, включающий однократное введение различных доз стрептозоцина и его сочетания с никотинамидом и высокожировой диетой. Стрептозоцин, проникая в β -клетки поджелудочной железы с помощью GLUT-2-транспортера, вызывает их повреждение, что снижает функциональную массу β -клеток и приводит к дефициту инсулина. При введении стрептозоцина в сочетании с никотинамидом последний частично защищает β -клетки от диабетогенного эффекта стрептозоцина, позволяя моделировать СД без инсулинорезистентности [12]. Еще одна модель предусматривает развитие ГСД на фоне двухмесячной высококалорийной диеты (57% жиров и 12% углеводов) и внутрибрюшинном введении стрептозоцина в дозах 20 и 25 мг/кг в первый день беременности [10].

Представленные модели по используемым механизмам индуцирования нарушений углеводного обмена схожи с вероятными патологическими процессами, лежащими в основе возникновения различных подтипов ГСД. Следовательно, для изучения патофизиологических механизмов и формирования представлений о данных подтипах, на наш взгляд, целесообразно использовать модель ГСД, ассоциированную с высокожировой диетой, а также на фоне введения стрептозоцина и его сочетания с никотинамидом и высокожировой диетой.

Таким образом, научный интерес представляет проведение экспериментального исследования по воспроизведению и изучению механизмов развития различных подтипов ГСД у беременных самок крыс.

Целью данной работы стало определение биохимических и морфологических особенностей различных подтипов ГСД у беременных крыс.

Материал и методы исследования.

Исследование проводилось на белых нелинейных крысах: 50 самках и 15 самцах, в возрасте 2-3 месяца и с массой 180–220 г. Общее количество животных предложено с запасом на случай выведения из эксперимента самок, не забеременевших или с нерегулярным циклом, самцов с утраченной репродуктивной функцией, а также животных без развившейся инсулинорезистентности. Животные содержались в виварии факультета БиоВетМед ДГТУ согласно санитарным правилам и на стандартном рационе. Работы сопровождалось положительным заключением локального этического комитета факультета «Биоинженерия и ветеринарная медицина» ДГТУ (Протокол № 3 от 19.09.2022).

Схема моделирования различных подтипов ГСД у животных осуществлялась на основе данных литературы [13–15]. Животные (самки) случайно отбирались в 2 предварительные опытные группы и после обнаружения 2-х стабильных эстральных циклов по вагинальным мазкам ссаживались с самцами в одну клетку в соотношении 4:1. Далее следовало определение уровня гликемии в венозной крови всех крыс-самок, подтверждение беременности и отсадка беременных самок в отдельную клетку. Беременные самки были разделены на 3 группы:

I группа – 15 беременных крыс, получающих однократно физраствор и цитратный буфер в/б в дозах, эквивалентных животным II-й группы (контрольная);

II группа – 12 беременных крыс на высокожировой диете (ВЖД), получающих однократно никотинамид (НА) 110 мг/кг в/б + стрептозоцин (СТЗ) 40 мг/кг в/б через 15 мин. (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы);

III группа – 12 беременных крыс на ВЖД, получающих однократно физраствор и цитратный буфер в/б в дозах, эквивалентных животным II-й группы (модель подтипа с ИР).

Для теста на ИР проводили введение инсулина Лизпро п/к в дозе 0,75 МЕ/кг, определение уровня гликемии в венозной крови до введения, через 15, 30, 60 и 120 мин. после введения у всех крыс экспериментальных групп. Помимо глюкозы также оценивались уровни инсулина, адипонектина, лептина, оментина, интерлейкина-6, С-пептида и С-реактивного белка. На 19-ый день эксперимента животные выводились из эксперимента, производился забор и фиксация ткани поджелудочной железы для гистоморфологических исследований.

Гистологические исследования. Выделенные ткани поджелудочной железы были мгновенно фиксированы в 10% растворе нейтрального формалина. Далее материал дегидратировался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. С парафиновых блоков были изготовлены срезы на полуавтоматическом ротационном микротоме Thermo Scientific (США) толщиной 3-4 мкм, которые были смонтированы на предметные стекла и окрашены гематоксилином-эозином. Микроскопическое исследование и фотофиксацию микропрепаратов проводили методом светлого поля под микроскопом Leica DM2500 (Германия), оснащенным цифровой камерой DFC 495.

Проверка количественных данных на подчиненность нормальному закону распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка, описательные статистики представлены в виде медианы (интерквартильного размаха). Сравнение количественных показателей в группах проведено при помощи теста Краскала–Уоллиса (попарные апостериорные сравнения – с помощью метода Неманьи). Расчёты выполнены в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования.

У всех беременных крыс были проанализированы показатели гормонов жировой ткани, такие как адипонектин, лептин, оментин и интерлейкин 6. Кроме того, были оценены уровни инсулина и С-пептида, а также С-реактивного белка. Согласно полученным результатам, показатель адипонектина в группе III (модель подтипа с ИР) был статистически значимо ниже относительно группы II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) [140 (105; 150) нг/мл против 245 (225; 290) нг/мл; $p < 0,001$] и контрольной группы [140 (105; 150) нг/мл против 270 (250; 320) нг/мл; $p < 0,001$] (рис. 1).

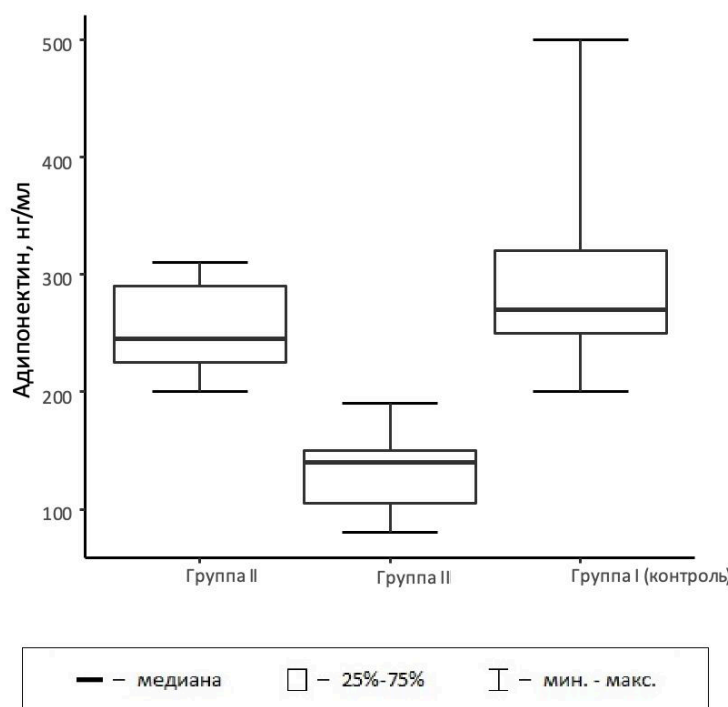


Рис. 1. Диаграмма размаха уровня адипонектина

В то же время в группе III (модель подтипа с ИР) отмечался более высокий уровень лептина по сравнению с группой II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) [8,45 (6,1; 12) нг/мл против 3,9 (0,62; 6,9) нг/мл; $p = 0,007$] и контрольной группой [8,45 (6,1; 12) нг/мл против 3,3 (2,23; 4,47) нг/мл; $p < 0,001$] (рис. 2).

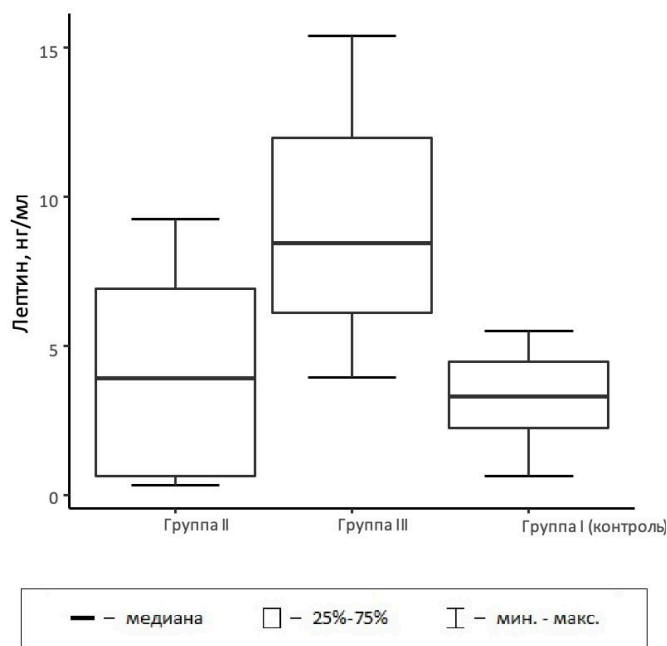


Рис. 2. Диаграмма размаха уровня лептина

Также в группе III (модель подтипа с ИР) уровень С-реактивного белка был статистически значимо выше относительно группы II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) [1678 (1550; 1818) нг/мл против 808 (753; 1170) нг/мл; $p = 0,001$] и контрольной группы [1678 (1550; 1818) нг/мл против 775 (625; 862) нг/мл; $p < 0,001$] (рис. 3).

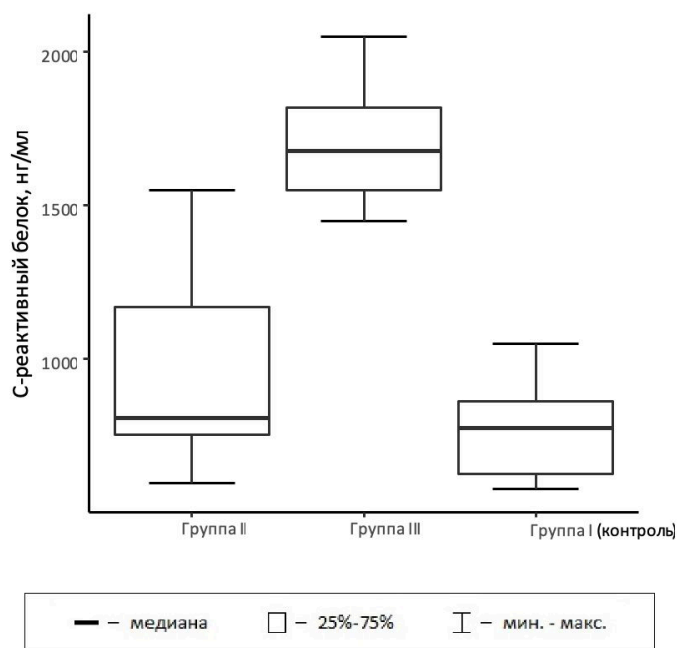


Рис. 3. Диаграмма размаха уровня С-реактивного белка

При анализе показателя С-пептида оказалось, что его значение было статистически значимо выше в группе III (модель подтипа с ИР) по сравнению с группой II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток

поджелудочной железы) [5448 (3852; 6861) пг/мл против 1907 (1560; 2082) пг/мл; $p < 0,001$]. Тогда как уровень С-пептида в группе II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) был более низкий относительно контрольной группы [1907 (1560; 2082) пг/мл против 3126 (2630; 3920) пг/мл; $p = 0,01$] (рис. 4).

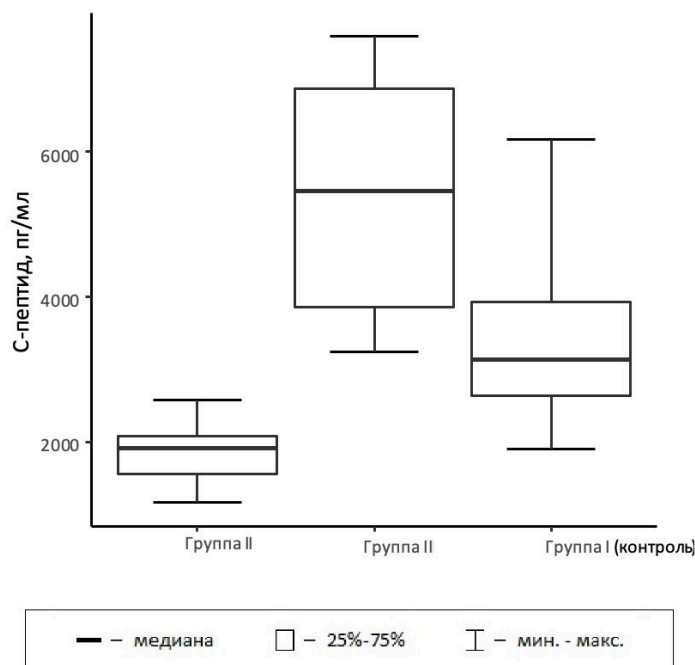


Рис. 4. Диаграмма размаха уровня С-пептида

В тоже время ряд уровни инсулина и оментина не продемонстрировали статистически значимых различий между группами беременных крыс (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика биохимических показателей беременных крыс

Показатель	Беременные			Р
	Группа I (n = 45)	Группа II (n = 43)	Группа III (n = 42)	
Инсулин, пг/мл	47 318 (38 482; 85 397)	50 172 (29 770; 110 343)	89 125 (54 935; 125 893)	0,1722
Оментин, пг/мл	56 (55; 60)	54,5 (53,8; 56)	56 (54; 57,8)	0,5972

При проведении гистологического исследования в контрольной группе поджелудочная железа крыс располагалась вдоль желудка и кишечника, включая дуоденальную, пилорическую и желудочно-селезеночную часть, характеризовалась рыхлостью, изогнутостью и изветвленностью. Поджелудочная железа была покрыта соединительнотканной капсулой с отхождением от нее септ, разделяющих железу на дольки. При исследовании ткани поджелудочной железы контрольной группы животных отмечено отсутствие видимых изменений в исследуемых структурах. Четко визуализируются centroacinarные клетки в виде ядер, окруженных бледной цитоплазмой. Ацинусы экзокринной части поджелудочной железы животных имели вид пирамидных поляризованных клеток, локализованных вокруг просвета, имели сферическое нормохромное ядро, содержали зимогенные гранулы в цитоплазме.

Помимо ацинусов, в самой ткани железы хорошо визуализировались внутридольковые и междольковые протоки, междольковые прослойки ткани, а также островки Лангерганса, которые имели вид округлых скоплений клеток с нормохромными ядрами, погруженных в ткань экзокринной части поджелудочной железы. При морфометрических исследованиях было показано, что их диаметр

достигает 100–150 мкм. На препаратах визуализируется тонкая капсула из ретикулярных волокон, окружающих каждый островок, отделяя его от прилежащей ткани экзокринной части поджелудочной железы. Клетки островка – светлоокрашенные, полигональные и округлые, располагаются в виде тяжей, разделенных сетью кровеносных капилляров (рис. 5).

В группе III (модель подтипа с ИР) было выявлено, что цитоплазма клеток органа бледно окрашена, ткань уплотнена, имеются признаки диапедеза эритроцитов в паренхиме органа. Ацинусы экзокринной части содержат разрушенные зимогеновые гранулы и имеют признаки дистрофии по всей паренхиме органа. Ядра ацинарных клеток были округлой или уплощенной формы. Также наблюдался межацинарный отек. Островки Лангерганса имели признаки полнокровия и расширения стенок капилляров. В некоторых островках наблюдалась отслойка групп клеток от капсулы, отечность эндокринных клеток, частичная дистрофия альфа клеток островков. В целом, картина соответствовала морфологическим признакам нарушения эндокринной функции органа (рис. 6).

При гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы в группе II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) были выявлены признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части органа, так и в островках Лангерганса. Эти признаки сопровождалось гистологическими изменениями, наблюдаемыми у группы III (модель подтипа с ИР). В экзокринной паренхиме этой группы животных наблюдались атрофия, дегенерация и диссоциация некоторых экзокринных ацинусов. В ткани поджелудочной железы наблюдалась гипертрофия соединительной ткани в виде утолщения междольковых перегородок и замены части паренхимы соединительной тканью. Некоторые образцы содержали обширные зоны некрозов и полнокровия паренхимы. Участки ткани с разрушенными клетками и лизированными ядрами были замещены жировой тканью. Отмечена гипертрофия стенок меж- и внутривнутрипротоковых сосудов. В сосудистой системе ткани поджелудочной железы этой группы в целом выявлены значительные застойные явления. В эндокринной части наблюдается резкая атрофия островковой ткани: уменьшение количества и размера островков. Клетки островков имели признаки дегенерации в виде уплощения, вытянутости и лизиса их ядер. Кроме того, наблюдалось повышенное скопление и утолщение капилляров между островковыми клетками (рис. 7).

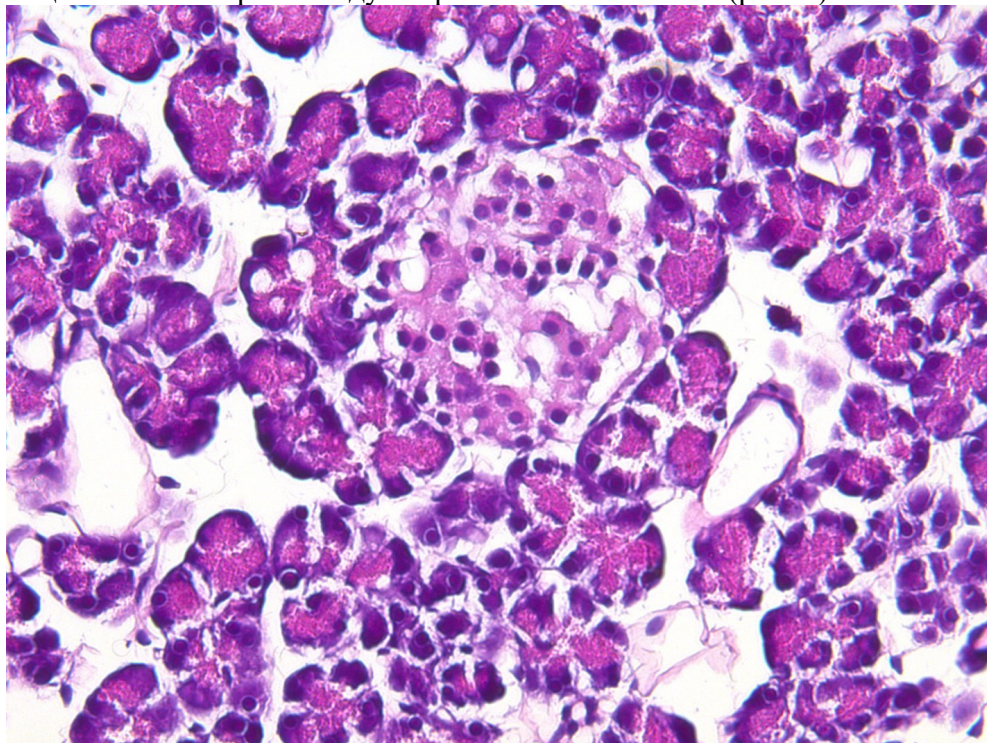


Рис. 5. Островок Лангерганса, окруженный ацинарными клетками поджелудочной железы, контрольной группы животных. Клетки островка образуют тяжи, разделенные кровеносными капиллярами, которые имеют вид светлых пространств.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение X400

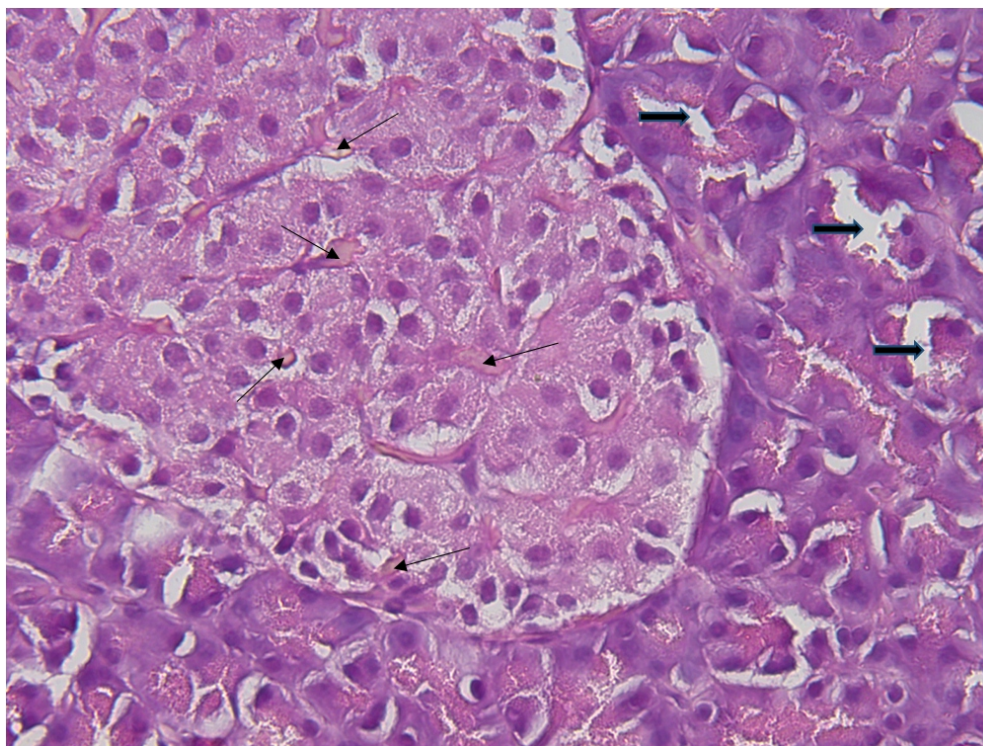


Рис. 6. Признаки ИР в ткани поджелудочной железы при ВЖД: расширенные полнокровные капилляры (стрелка тонкая), выпадение зимогеновых гранул (толстая стрелка). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение X400

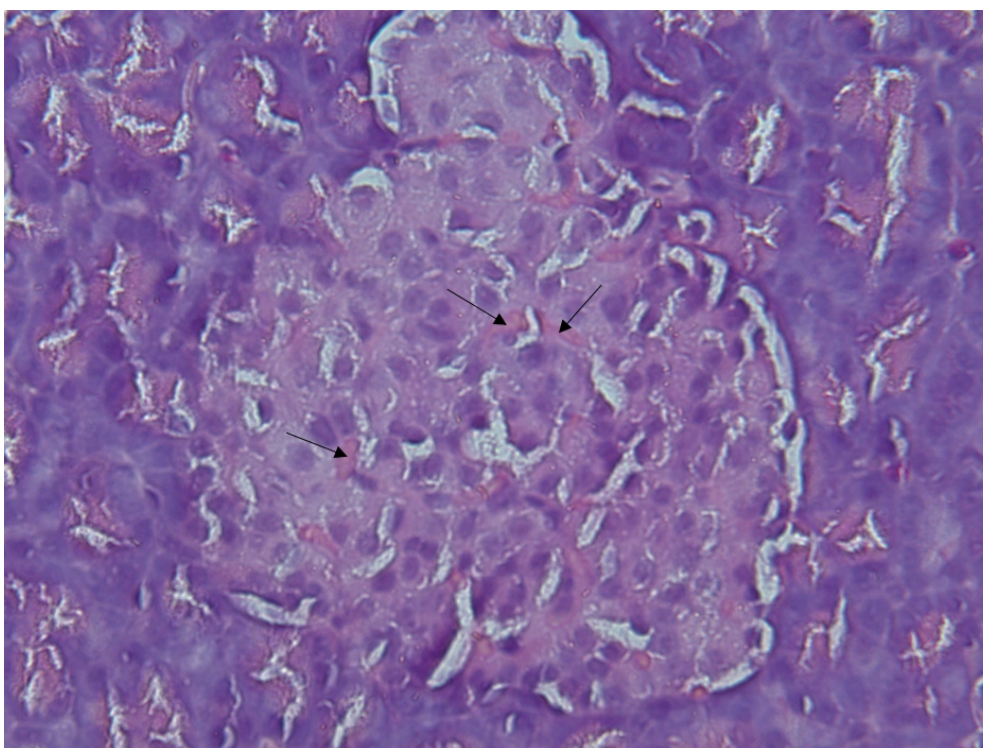


Рис. 7. Патологические изменения ткани ПЖ в модели подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы при большем увеличении: разрушение зимогеновых гранул, отслоение и отек островковых клеток от капсулы, деградация клеток ацинусов и клеток островков. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение X400

Также при гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы были получены данные, отражающие динамику изменений морфологии островков поджелудочной железы в условиях экспериментальных воздействий. Так, в контрольной группе при проведении морфометрии медианное значение клеточности островков составило 21 625 (18 188; 23 563) мкм², демонстрируя умеренную индивидуальную вариабельность. Медианное значение площади островков в этой группе составило

12 221 (10 964; 14 404) мкм², что соответствует ожидаемой норме для здоровых животных без метаболических нарушений. В группе II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) было выявлено резкое снижение клеточности островков до 3 375 (2 750; 6 000) мкм² и уменьшения их площади до 3 673 (2 679; 4 844) мкм². Тогда как в группе III (модель подтипа с ИР) наблюдалось увеличение как клеточности островков 27 750 (24 562; 30 875) мкм², так и их площади до 16 362 (13 743; 18 284) мкм².

Обсуждение.

После проведенного исследования полученные результаты позволили сформировать патогенетические модели различных подтипов ГСД. Так, для испытуемых в группе III (модель подтипа с ИР) был характерен более низкий уровень адипонектина [245 (225; 290) нг/мл; $p < 0,001$], более высокие уровни лептина [8,45 (6,1; 12) нг/мл; $p < 0,001$] и С-реактивного белка [1 678 (1 550; 1 818) нг/мл; $p < 0,001$]. Следует отметить, что адипонектин, высвобождаемый адипоцитами, регулирует гомеостаз, а также углеводный и липидный обмены, оказывая влияние на развитие инсулиновой резистентности, что объясняет его низкий уровень при подтипе ГСД с ИР [16]. В то время как лептин может использоваться в роли биомаркера ГСД, поскольку повышается у пациенток с нарушениями углеводного обмена [16]. Кроме того, в группе III (модель подтипа с ИР) был выявлен высокий уровень С-пептида [5 448 (3 852; 6 861) пг/мл; $p < 0,001$], что является характерным проявлением ИР в патогенезе нарушении углеводного обмена. При гистологическом исследовании были обнаружены признаки диапедеза эритроцитов в паренхиму органа, разрушение зимогеновых гранул ацинусов, межацинарный отек, а также признаки дистрофии в паренхиме органа. В эндокринной части отмечены признаки полнокровия и расширения стенок капилляров, дистрофия альфа-клеток, а также отечность и отслойка групп клеток от капсулы. Также отмечалось увеличение как клеточности островков, так и их площади, что может быть связано с компенсаторной гиперплазией β -клеток в ответ на развитие ИР. Перечисленные изменения свойственны также для пациентов с ИР [18].

Для исследуемых в группе II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) был выявлен более низкий уровень С-пептида [1 907 (1 560; 2 082) пг/мл; $p = 0,01$], что свойственно для пациентов с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы [17]. В то же время остальные биохимические показатели были сопоставимы с контрольной группой, что свидетельствует о незначительных и обратимых изменениях в нарушении выработки инсулина у беременных. При гистологическом исследовании были выявлены признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части органа, так и в островках Лангерганса. Эти признаки сопровождалось гистологическими изменениями, наблюдаемыми у группы III (модель подтипа с ИР). Также отмечалось резкое снижение клеточности островков и уменьшение их площади, что связано с токсическим действием стрептозоцина, который избирательно повреждает β -клетки, нарушая их способность к пролиферации и снижению секреции инсулина [18]. Перечисленные изменения свойственны для пациентов с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы.

Заключение.

Мы охарактеризовали биохимические и морфологические особенностей различных подтипов ГСД у беременных крыс, что позволило сформировать предполагаемые патогенетические модели данных подтипов. Представленные модели позволяют лучше понять механизмы, лежащие в основе нарушений углеводного обмена во время беременности, и могут быть использованы в научной, а затем и клинической практике для верификации патогенетического подтипа ГСД.

Безусловно, полученные патогенетические модели подтипов ГСД требуют дальнейшего изучения и апробации на беременных пациентках для определения роли этих данных в клинической практике, установления диагностических порогов и, вероятно, оптимизации лечения нарушений углеводного обмена во время беременности.

Сведения о финансировании исследования и конфликте интересов.

Выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 21052700088-0 от 27.05.2021).

Конфликт интересов отсутствует.

Соответствие статьи научной специальности.

3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки).

3.3.3 – Патологическая физиология.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Волкова Н.И. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение финального текста статьи).

Давиденко И.Ю. – 30% (сбор данных; написание статьи, анализ литературы по теме, утверждение финального текста статьи).

Ермаков А.М. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, техническое и научное редактирование, анализ и интерпретация данных, утверждение финального текста статьи).

Шебеко С.К. – 10% (техническое и научное редактирование, утверждение финального текста статьи).

Кириченко Е.Ю. – 10% (техническое и научное редактирование статьи, утверждение финального текста статьи).

Родькин С.В. – 5% (сбор данных; утверждение финального текста статьи).

Головин С.Н. – 5% (сбор данных; утверждение финального текста статьи).

Список литературы

1. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas 11th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 11th edition. Brussels: International Diabetes Federation. 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
2. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет. Акушерство и гинекология. 2021. 9: 174-179. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>.
3. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. Diabetologia. 2019;62:2118-2128. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>.
4. Powe C.E., Allard C., Battista M.C., et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2016 Jun. 39 (6): 1052–5. DOI: <https://dx.doi.org/10.2337/dc15-2672>.
5. Liu Y., Hou W., Meng X., Zhao W., Pan J., Tang J. et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. Journal of Translational Medicine. 2018 Oct 24. 16 (1): 289. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>.
6. Feghali M., Atlasi J., Ribar E., et al. Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019. 220 (1), p.S66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.091>.
7. Layton J., Powe C., Allard C., et al. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. Metabolism. 2019 Feb; 91: 39–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008>.
8. Бонь Е.И., Лычковская М.А. Сахарный диабет – подходы к экспериментальному моделированию и молекулярные маркеры. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. 20 (2): 26–35. DOI: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.4>.
9. Каплин А.Н. Новая экспериментальная модель сахарного диабета для изучения гестационной патологии. Человек и его здоровье. 2023. 26 (2): 50–58. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2023-2/06>.
10. Соломина А.С., Родина А.В., Качалов К.С., Захаров А.Д., Дурнев А.Д. Оценка перспективы использования модели гестационного сахарного диабета для поиска средств фармакологической коррекции нарушений у потомства крыс. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2023. (2): 45–53.

DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-45-53>.

11. Lanza J.F., Caimari A., del Bas J.M., et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS One*. 2014 Jan 15. 9 (1): e85049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085049>.
12. Cruz P.L., Moraes-Silva I.C., Ribeiro A.A., et al. Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: role of autonomic nervous system. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jun 28; 21 (1): 133. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>.
13. Кривых Е.А., Гуляев А.Е., Коваленко Л.В., Шульгау З.Т. Антигипергликемический эффект экстрактов северных ягод на модели сахарного диабета II типа у крыс, инициированного стрептозотоцином. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2020. 17 (3): 193–205.
14. Yan L.J. The Nicotinamide/Streptozotocin Rodent Model of Type 2 Diabetes: Renal Pathophysiology and Redox Imbalance Features. *Biomolecules*. 2022 Sep 2. 12 (9): 1225. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12091225>.
15. Sasongko H., Nurrochmad A., Rohman A., Nugroho A.E. Characteristic of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Inflammation in A Rat Model of Diabetes-Associated Renal Injury. *Open-Access Maced J Med Sci*. 2022 Jan 03. 10 (T8): 16–22. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9460>.
16. Castela I., Morais J., Barreiros-Mota I., et al. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Feb 1. 324 (2): E115–E119. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00273.2022>.
17. Tang X., Yan X., Zhou H., et al. Associations of insulin resistance and beta-cell function with abnormal lipid profile in newly diagnosed diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Nov 5. 135 (21): 2554–2562. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002075>.
18. Mittal R., Prasad K., Lemos J.R.N., Arevalo G., Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 5. 26 (5): 2320. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26052320>.

References

1. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas 11th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 11th edition. Brussels: International Diabetes Federation. 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
2. Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. Akusherstvo i ginekologiya. 2021. 9 : 174–179. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>. in Russian.
3. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019. 62 : 2118–2128. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>.
4. Powe C.E., Allard C., Battista M.C., et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016 Jun. 39 (6): 1052-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.2337/dc15-2672>.
5. Liu Y., Hou W., Meng X., et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *Journal of Translational Medicine*. 2018 Oct 24. 16 (1) : 289. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>.
6. Feghali M., Atlasi J., Ribar E., et al. Scifres C. Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1), p.S66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.091>.
7. Layton J., Powe C., Allard C., et al. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. *Metabolism*. 2019 Feb. 91:39-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008>.
8. Bon E.I., Lychkovskaya M.A. Diabetes mellitus – approaches to experimental modeling and molecular marker. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2021. 20 (2) : 26–35. DOI: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.4>. in Russian.
9. Kaplin A.N. New experimental model of diabetes mellitus for the study of gestational pathology. *Humans*

- and their health. 2023. 26 (2) : 50–58. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2023-2/06>. in Russian.
10. Solomina A.S., Rodina A.V., Kachalov K.S., Zakharov A.D., Durnev A.D. Evaluating the prospects of using gestational diabetes mellitus model to find means of pharmacological correction of the disorders in rat offspring. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2023. (2) : 45–53. DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-45-53>. in Russian.
 11. Lalanza J.F., Caimari A., del Bas J.M., et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS One*. 2014 Jan 15. 9 (1) : e85049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085049>.
 12. Cruz P.L., Moraes-Silva I.C., Ribeiro A.A., et al. Irigoyen M.C. Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: role of autonomic nervous system. **BMC Endocr Disord**. 2021 Jun 28. 21 (1) : 133. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>.
 13. Krivikh E.A., Gulyaev A.E., Kovalenko L.V., Shulga Z.T. Antihyperglycemic effect of extracts of northern berries on a model of type II diabetes mellitus in rats initiated by streptozotocin. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2020. 17 (3) : 193–205.
 14. Yan L.J. The Nicotinamide/Streptozotocin Rodent Model of Type 2 Diabetes: Renal Pathophysiology and Redox Imbalance Features. *Biomolecules*. 2022 Sep 2. 12 (9) : 1225. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12091225>.
 15. Sasongko H., Nurrochmad A., Rohman A., Nugroho A.E. Characteristic of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Inflammation in A Rat Model of Diabetes-Associated Renal Injury. *Open-Access Maced J Med Sci*. 2022 Jan 03. 10 (T8) : 16–22. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9460>. in Russian.
 16. Castela I., Morais J., Barreiros-Mota I., et al. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Feb 1. 324 (2): E115–E119. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00273.2022>.
 17. Tang X., Yan X., Zhou H., et al. Associations of insulin resistance and beta-cell function with abnormal lipid profile in newly diagnosed diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Nov 5. 135 (21) : 2554–2562. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002075>.
 18. Mittal R., Prasad K., Lemos J.R.N., Arevalo G., Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 5; 26 (5) : 2320. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26052320>.

Сведения об авторах:

1. **Волкова Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, e-mail: n_i_volkova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4874-7835, Author ID РИНЦ 227636, Scopus Author ID: 7101848943;
2. **Давиденко Илья Юрьевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, e-mail davidenko.iu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8690-681X, Author ID РИНЦ 710676, Scopus Author ID: 55342181200;
3. **Головин Сергей Николаевич**, старший преподаватель кафедры биоинженерии, e-mail: labbiobez@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-1929-6345, Author ID РИНЦ 1040891, Scopus Author ID: 57196010711;
4. **Шебеко Сергей Константинович**, д.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой биотехнических и медицинских систем и технологии, e-mail: shebeko_sk@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9350-7588, Author ID РИНЦ 631248, Scopus Author ID: 15822997100;
5. **Ермаков Алексей Михайлович**, д.б.н., профессор, декан факультета биоинженерии и ветеринарной медицины, e-mail: amermakov@ya.ru, ORCID ID: 0000-0002-9834-3989, Author ID РИНЦ 319082, Scopus Author ID: 57224925720;
6. **Родькин Станислав Владимирович**, к.б.н., доцент кафедры биоинженерии, e-mail: rodkin_stas@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4036-5410, Author ID РИНЦ 1064663, Scopus Author ID: 57210753319;

7. **Кириченко Евгения Юрьевна**, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биоинженерии, e-mail: kiriche.evgeniya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-4703-1616, Author ID РИНЦ 878355, Scopus Author ID: 25947499300.

Author information:

1. **Volkova N.I.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, e-mail: n_i_volkova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4874-7835, Author ID РИНЦ 227636, Scopus Author ID: 7101848943;
2. **Davidenko I.Yu.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, e-mail: davidenko.iu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8690-681X, Author ID РИНЦ 710676, Scopus Author ID: 55342181200;
3. **Golovin S.N.**, Senior Lecturer at the Department of Bioengineering, e-mail: labbiobez@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-1929-6345, Author ID РИНЦ 1040891, Scopus Author ID: 57196010711;
4. **Shebeko S.K.**, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of the Department of Biotechnical and Medical Systems and Technologies, e-mail: shebeko_sk@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9350-7588, Author ID РИНЦ 631248, Scopus Author ID: 15822997100;
5. **Ermakov A.M.**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, e-mail: amermakov@ya.ru, ORCID ID: 0000-0002-9834-3989, Author ID РИНЦ 319082, Scopus Author ID: 57224925720;
6. **Rodkin S.V.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Bioengineering, e-mail: rodkin_stas@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4036-5410, Author ID РИНЦ 1064663, Scopus Author ID: 57210753319;
7. **Kirichenko E.Yu.**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Bioengineering, e-mail: kiriche.evgeniya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-4703-1616, Author ID РИНЦ 878355, Scopus Author ID: 25947499300.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

Емельянов Р.С., Шаповалов К.Г., Михайличенко М.И.
**НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ НЕПРЕДНАМЕРЕННОЙ
ГИПОТЕРМИИ**

**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а**

Резюме.

Часть территории России находится в зонах холодного и умеренного климата, где человек постоянно подвержен риску переохлаждения и криотравмы. При действии холода наступает торможение общих обменных процессов в организме, что приводит к нарушениям работы центральной нервной, дыхательной и других жизненно важных систем и функций организма. Исследованиями многих авторов показано, что ни одна функциональная система при острой гипотермии не остается интактной.

Цель исследования: выявить закономерности изменений центральной гемодинамики, сердечной деятельности, сосудистых показателей в зависимости от тяжести и периода общей непреднамеренной гипотермии.

Методы исследования. В исследование включены 26 пациентов обоего пола, в возрасте от 18 до 50 лет – 2 группы по 13 больных – с легкой и средней (группа 1) и с тяжелой (группа 2) степенью непреднамеренной гипотермии. С помощью метода объемной компрессионной осциллометрии оценивали гемодинамические параметры.

Результаты. У пациентов с тяжелой степенью гипотермии регистрируется уменьшение показателя артериального давления пульсового (АДп) с момента поступления и до 7-х суток наблюдения относительно больных с нетяжелой гипотермией. Одновременно регистрируется снижение сердечного выброса (СВ) в первые сутки при тяжелой гипотермии. Ударный объем (УО) и объемная скорость выброса (ОСВ) у пострадавших с тяжелой степенью гипотермии больше относительно группы с легкой и средней степенью гипотермии. При общей нетяжелой гипотермии отмечается увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) на 3 и 7-е сутки наблюдения относительно 1-х суток.

Заключение. Увеличение ударного артериального давления соответствует адаптивным изменениям состояния гемодинамики в постгипотермическом периоде общей холодовой травмы. При тяжелой гипотермии относительно нетяжелой меньше пульсовое артериальное давление и сердечный выброс, больше ударный объем и объемная скорость выброса. В динамике при общей нетяжелой гипотермии отмечается увеличение скорости пульсовой волны.

Ключевые слова. гипотермия, сердечно-сосудистая система, холодовая травма, криотравма, общее охлаждение, гемодинамика

Emelyanov R.S., Shapovalov K.G., Mikhailichenko M.I.
SOME HEMODYNAMIC PARAMETERS IN UNINTENTIONAL HYPOTHERMIA
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract

Part of Russia's territory is located in cold and temperate climate zones, where people are constantly exposed to the risk of hypothermia and cryotrauma. When exposed to cold, general metabolic processes in the body are inhibited, leading to disruption of the central nervous system, respiratory and other vital functions of the body. Studies by many authors have shown that not a single functional system remains intact during acute hypothermia.

Purpose of the study. To identify patterns of changes in central hemodynamics, cardiac activity, vascular

parameters depending on the severity and period of general unintentional hypothermia.

Research methods. *The study included 26 patients of both genders, aged from 18 to 50 years – 2 groups of 13 patients – with mild and moderate (group 1) and with severe (group 2) degree of unintentional hypothermia.*

Results. *In patients with severe hypothermia, a decrease in pulse arterial pressure was recorded from admission to day 7 of observation, compared to patients with mild hypothermia. A decrease in cardiac output was also recorded on the first day of severe hypothermia. Stroke volume and ejection rate were higher in patients with severe hypothermia compared to those with mild and moderate hypothermia. In patients with mild hypothermia, an increase in pulse wave velocity was observed on days 3 and 7 of observation, compared to day 1.*

Conclusion. *The increase in stroke arterial pressure corresponds to adaptive changes in hemodynamics in the post-hypothermic period of general cold injury. In severe hypothermia, pulse pressure and cardiac output are lower, while stroke volume and ejection rate are higher, compared to mild hypothermia. Over time, an increase in pulse wave velocity was observed in patients with mild hypothermia.*

Key words. *hypothermia, cardiovascular system, cold injury, cryotrauma, general cooling, hemodynamics*

Часть территории России находится в зонах холодного и умеренного климата, где человек постоянно подвержен риску переохлаждения, местной и общей холодовой травмы. Температура воздуха в зимние месяцы в северных регионах достигает отметки минус 40 °С и ниже, а скорость ветра – до 20–30 м/с, при этом продолжительность зимнего периода составляет от шести до десяти месяцев в году [1]. При действии холода происходит торможение общих обменных процессов в организме, что приводит к нарушениям работы центральной нервной системы, дыхательной и других жизненно важных функций организма [2, 4, 5, 6, 7]. Исследования многих авторов показали, что ни одна функциональная система не остается интактной при острой гипотермии [2, 3, 4]. Однако имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе данные о патогенезе гипотермии не отражают в полной мере механизмов и закономерностей нарушений системного кровообращения, гемостазиологических и метаболических расстройств во время криовоздействия и в постгипотермическом периоде, что указывает на необходимость дальнейшего углубленного изучения данных явлений.

Цель исследования: выявить закономерности изменений центральной гемодинамики, сердечной деятельности и сосудистых показателей в зависимости от тяжести и периода общей непреднамеренной гипотермии.

Методы исследования. В исследование включены 26 пациентов обоего пола, в возрасте от 18 до 50 лет – 2 группы по 13 больных – с легкой и средней степенью (нетяжелой) гипотермии (группа 1) и с тяжелой гипотермией (группа 2), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии центра термической травмы городской клинической больницы № 1 г. Чита в гипотермическом периоде острой общей холодовой травмы. Диагностика тяжести и периода криотравмы выполнялась в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций «Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры» медицинской профессиональной некоммерческой организации «Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». Согревание на догоспитальном этапе не проводилось. Оценка состояния гемодинамики выполнялась при поступлении, на третьи сутки и через семь дней от момента получения травмы. Критериями невключения явились: возраст менее 18 и более 50 лет, туберкулез, кахексия различной этиологии, сепсис, физическая алкогольная зависимость, ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания сосудов и нервов конечностей, системные заболевания, преморбидные нарушения сердечного ритма, острые воспалительные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС. Проводился неинвазивный мониторинг гемодинамики с оценкой неинвазивного артериального давления (АД) (систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего (СрАД) пульсового (АДп)). Показателей сердечной деятельности (пульс, сердечный выброс (СВ), ударный объем (УО), объемная скорость выброса (ОСВ). Сосудистые показатели (скорость кровотока линейного (СКлин), скорость пульсовой волны (СПВ), податливость сосудистой системы (ПСС), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС)). Параметры регистрировались при помощи комплекса аппаратно-программного

неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «Глобус» (производитель ООО «Глобус», г. Белгород, № сертификата ТУ 0441-003-22221983-004).

Методика включала наложение манжеты аппарата на область плеча, измерение происходило в течение 1 минуты, при искажении результатов производилась смена верхней конечности во избежание технических погрешностей. Статистическая обработка данных выполнялась методами непараметрической статистики с использованием критерия Манна–Уитни, и критерия Уилкоксона. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения «AnalystSoftInc., StatPlus:mac» (v7.0, AnalystSoftInc, США). Числовые данные представлены в виде медианы и интерквартильного (25-й и 75-й процентиля) интервала. Статистически значимыми различия показателей в исследуемых группах считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты.

Установлено, что артериальное давление пульсовое (АДп) в первые сутки с момента непреднамеренной гипотермии у пациентов с легкой и средней степенью криотравмы больше относительно пациентов с тяжелой степенью в 1,6 раза ($p_1 = 0,03$). Иных изменений параметров артериального давления по тяжести гипотермии в первые сутки не выявлялось (табл. 1).

У пациентов с легкой и средней тяжестью гипотермии не выявлялось значимых изменений группы показателей артериального давления в зависимости от сроков с момента гипотермии (табл. 1). При тяжелой гипотермии после посуточного сравнения АДп данные седьмых суток больше от первых суток в 2,2 раза ($p_1 = 0,04$) (табл. 1).

Таблица 1

Изменения показателей артериального давления (АД), Ме [25;75]

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
САД (Гр1), мм рт. ст.	113 [110; 128]	120 [113; 129]	123 [119; 128]
САД (Гр2), мм рт. ст.	121 [115; 128]	114 [94; 133]	121 [116; 138]
ДАД(Гр1), мм рт. ст.	72 [70; 80]	69 [67; 78]	73 [66; 80]
ДАД(Гр2), мм рт. ст.	71 [67; 80]	68 [63; 80]	74 [63; 81]
СрАД(Гр1), мм рт. ст.	90 [81; 96]	89 [80; 94]	95 [82; 99]
СрАД(Гр2), мм рт. ст.	94 [87; 98]	82 [69; 96]	83 [79; 96]
АДп(Гр1), мм рт. ст.	42 [38; 46]	52 [43; 64]	48 [42; 54]
АДп(Гр2), мм рт. ст.	26 [24; 28] $p_1 = 0,03$	42 [36; 59]	57 [44; 58] $p_2 = 0,04$

Примечание:

Гр1 – группа с легкой и средней степенью гипотермии;

Гр2 – группа с тяжелой степенью гипотермии;

p_1 – разница показателя между группами пациентов с тяжелой гипотермией и с нетяжелой гипотермией;

p_2 – разница показателя относительно 1-х суток.

В ходе исследования параметров сердечной деятельности выявлена разница ударного объема (УО) у больных с легкой и средней степенью гипотермии относительно группы с тяжелой степенью гипотермии – на 10% меньше ($p_1 = 0,04$). Отмечено меньшее значение сердечного выброса (СВ) при поступлении у пациентов с тяжелой гипотермией в 1,8 раза по сравнению с легкой и средней степенью гипотермии ($p_1 = 0,01$). Одновременно объемная скорость выброса (ОСВ) у пострадавших с легкой и средней степенью тяжести гипотермии меньше, чем у пациентов с тяжелой степенью

гипотермии на 10% ($p_1 = 0,03$) в гипотермическом периоде острой холодовой травмы (табл. 2). Изменения параметров сердечной деятельности в динамике относительно первых суток по группам пациентов не выявлено.

Таблица 2

Изменение показателей сердечной деятельности, Ме [25; 75]

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
СВ (Гр1), л/мин	6,4 [5,8; 6,8]	5,5 [4,9; 6,1]	5,4 [5,2; 5,7]
СВ (Гр2), л/мин	3,4 [3; 3,9] $p_1 = 0,01$	5,5 [4,5; 6]	5,6 [5; 6]
УО (Гр1), мл	64 [64; 69]	63 [57; 77]	68 [61; 78]
УО (Гр2), мл	71 [68; 74] $p_1 = 0,04$	65 [61; 77]	70 [63; 81]
ОСВ (Гр1), мл/с	197 [188; 215]	185 [173; 220]	220 [190; 225]
ОСВ (Гр2), мл/с	225 [200; 241] $p_1 = 0,03$	204 [194; 219]	211 [189; 233]

Примечание:

Гр1 – группа с легкой и средней степенью гипотермии;

Гр2 – группа с тяжелой степенью гипотермии;

p_1 – разница показателя между группами пациентов с тяжелой гипотермией и с нетяжелой гипотермией;

p_2 – разница показателя относительно 1-х суток.

Таблица 3

Изменение сосудистых показателей Ме [25; 75]

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Склин (Гр1), см/с	31 [29; 38]	31 [28; 37]	38 [31; 43]
Склин (Гр2), см/с	32 [29; 33]	36 [35; 37]	36 [32; 42] $p_2 = 0,03$
СПВ (Гр1), см/с	1075 [1003; 1123]	1119 [1081; 1233] $p_2 = 0,04$	1203 [1164; 1299] $p_2 = 0,03$
СПВ (Гр2), см/с	1048 [912; 1183]	1034 [923; 1062]	1099 [929; 1183]
ПСС (Гр1), мл/мм рт.ст.	1,37 [1,15; 1,51]	1,24 [1,08; 1,4]	1,22 [1,18; 1,36]
ПСС (Гр2), мл/мм рт.ст.	1,34 [1,16; 1,47]	1,36 [1,23; 1,59]	1,3 [1,18; 1,42]
ОПСС (Гр1), дин х с/см ⁵	1296 [1222; 1440]	1367 [1240; 1392]	1286 [1212; 1430]
ОПСС (Гр2), дин х с/см ⁵	1270 [1148; 1319]	1226 [1190; 1536]	1219 [1109; 1367] $p_2 = 0,01$

Примечание:

Гр1 – группа с легкой и средней степенью гипотермии;

Гр2 – группа с тяжелой степенью гипотермии;

p_1 – разница показателя между группами пациентов с тяжелой гипотермией и с нетяжелой гипотермией;

p_2 – разница показателя относительно 1-х суток.

Установлено, что среди блока сосудистых показателей значения скорости линейного кровотока (Склин) на седьмой день были выше на 10% относительно первых суток при тяжелой непреднамеренной гипотермии ($p_2 = 0,03$) (табл. 3). При этом скорость пульсовой волны (СПВ) в первой группе возрастала относительно первых суток как на третий день исследования ($p_2 = 0,04$), так и на седьмой день ($p_2 = 0,03$).

Статистически значимое различие показателя общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) на седьмые сутки было выявлено при тяжелой степени гипотермии относительно первых суток – меньше на 11% ($p_2 = 0,01$) (табл. 3).

Обсуждение.

Значительный рост ударного пульсового давления соответствует адаптивным изменениям состояния гемодинамики в постгипотермическом периоде общей холодовой травмы, отражает увеличение жесткости артерий и снижение эластичности сосудистой стенки из-за холодового повреждения эндотелия [8]. В группе пациентов с легкой и средней степенью гипотермии этот процесс менее выражен, что подтверждает зависимость изменений от тяжести гипотермии.

Снижение сердечного выброса в первые сутки у пациентов с тяжелой гипотермией более выражено по сравнению с легкой и средней степенью гипотермии. Уровень сердечного выброса нормализуется у пациентов с тяжелой гипотермией на третьи сутки терапии. Уменьшение СВ при общей гипотермии описано также другими авторами [9, 10]. Снижение показателя в первые сутки при тяжелой гипотермии объясняется прямым угнетающим действием холода на миокард: замедление метаболизма кардиомиоцитов, нарушение проведения импульсов и сократимости [11, 12]. Последующее восстановление СВ к 3-м суткам свидетельствует об эффективности проводимой интенсивной терапии и восстановлением состояния гемоциркуляции.

Объемная скорость выброса (ОСВ) также увеличивалась в первые сутки при тяжелой степени гипотермии, что может свидетельствовать об увеличении объема крови, которое выбрасывается левым желудочком в начальный отрезок аорты за счет компенсаторных механизмов сохранения температуры «ядра».

Холодовое воздействие приводит к активации симпатической нервной системы, вызывая периферическую вазоконстрикцию для сохранения тепла. При тяжелой гипотермии (Гр2) отмечается парадоксальное снижение ОПСС, что может быть связано с истощением компенсаторных механизмов. Скорость линейного кровотока (Склин) увеличивалась после тяжелой гипотермии на седьмые сутки, что связано, вероятно, со стойким снижением сосудистого тонуса и снижением емкости капиллярного русла за счет нарушения регуляции его кровенаполнения под действием низких температур. Необходимо отметить, что показатель Склин аналогично изменялся и при других патологических состояниях в ходе исследования гемодинамики [13]. Возможно, такие сдвиги имеют неспецифический характер.

Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) увеличивалась на третьи сутки и седьмые сутки, что может свидетельствовать о «жесткости» и повышенном тонусе сосудистой стенки, в результате компенсаторных и стрессовых ответов на влияние низкотемпературного фактора, а также релизинг вазотропных гормонов.

Заключение.

У пациентов с тяжелой степенью гипотермии регистрируется уменьшение показателя пульсового артериального давления (Адп) с момента поступления и до 7-х суток наблюдения относительно больных с нетяжелой гипотермией. Одновременно регистрируется снижение сердечного выброса в первые сутки при тяжелой гипотермии.

Ударный объем (УО) и объемная скорость выброса (ОСВ) у пострадавших с тяжелой степенью непреднамеренной гипотермии больше относительно группы с легкой и средней степенью гипотермии.

При общей нетяжелой гипотермии в динамике отмечается увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) на 3 и 7-е сутки наблюдения относительно 1-х суток.

Сведения о финансировании исследования и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о вкладе каждого автора.

Емельянов Р.С. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шаповалов К.Г. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Михайличенко М.И. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Соответствие научной специальности.

Статья соответствует специальности 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

1. <https://meteoinfo.ru/> Официальный интернет-ресурс гидрометцентра России.
2. Коннов Д.Ю., Коннова Т.Ю., Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г. Изменения ритма сердца и дыхания при острой общей холодовой травме. Общая реаниматология. 2015. 11 (3). 16–23.
3. Курбангалеев А.М., Попова О.В., Сорокина В.О. Угрожающие нарушения ритма сердца у больных с термической травмой. СПб. Медицина. 2011. 21–39.
4. Михайличенко М.И. и др. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия в формировании гипертонуса периферической сосудистой стенки при местной холодовой травме. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. 64 (4) 54–61. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2020.04.54-61>.
5. Шаповалов К.Г. Роль дисфункции эндотелия в альтерации тканей при местной холодовой травме. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. 4. 26–30.
6. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Фигурский С.А., Мудров В.А., Михайличенко С.И. Периферическая нейродеструкция у больных с местной холодовой травмой. Новости хирургии 2020. 28 (5) DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.536>.
7. The Montana Department of Public Health and Human Services (DPHHS). Hypothermia and Cold Related Injuries. Health and Safety Guidelines. 2015.
8. Wang H., Zhang Y. Pulse Wave Velocity as a Predictor of Cardiovascular Risk in Post-Hypothermia Patients. Frontiers in Physiology. 13. 801532. 2022 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1365344>.
9. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017. 23 (2). 88–102. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>.
10. Hochwald O., Jabr M., Osiovič H., et al. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J. Pediatr. 2014 164 (5) 999–1004 doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.02.
11. McIlvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. Journal of Neuroscience Nursing. V. 36. 2004. 1–23.
12. Smith A.B., Jones C.D. Cardiac Output Suppression in Severe Accidental Hypothermia: A Multicenter Observational Study. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 90 (2). 112–120. 2021 <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19010501>.
13. Lee C. et al. Cold-Induced Endothelial Dysfunction: Role of Oxidative Stress and Vascular Inflammation. Free Radical Biology and Medicine. 135. 12–23. 2019 <https://doi.org/10.3390/antiox11101958>.
14. Акулова Е.А., Степанова О.В., Ловачева О.В., et al. Изменение состояния гемодинамики на фоне курса сурфактант-терапии у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой. Туберкулез и болезни легких. 2019. 97 (4). 25–29. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-25-29>.

References:

1. <https://meteoinfo.ru>. Official Internet resource of the hydrometeorological center of Russia.
2. Konnov D.Yu., Konnova T.Yu., Lukyanov S.A., Shapovalov K.G. Changes in heart rhythm and breathing in acute general cold trauma. *Obshhaja reanimatologija*. 2015. 11(3). 16-23. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-16-23>. In Russian.
3. Kurbangaleev A.M., Popova O.V., Sorokina V.O. Threatening heart rhythm disturbances in patients with thermal trauma SPb. *Medicina* 2011. 21–39. In Russian.
4. Mikhailichenko M.I. et al. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the formation of hyper tonicity of the peripheral vascular wall in local cold trauma *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2020. 64 (4). 54–61. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2020.04.54-61>. in Russian.
5. Shapovalov K.G. The Role of Endothelial Dysfunction in Tissue Alteration in Local Cold Trauma *Tromboz, gemostaz i reologija*. 2016. 4. 26–30. in Russian.
6. Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G., Figurski S.A., Mudrov V.A., Mikhailichenko S.I. Peripheral Neurodestruction in Patients with Local Cold Injury. *Novosti Khirurgii*. 2020. 28(5). DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.536>. In Russian.
7. The Montana Department of Public Health and Human Services (DPHHS). Hypothermia and Cold Related Injuries. Health and Safety Guidelines. 2015.
8. Wang H., Zhang Y. Pulse Wave Velocity as a Predictor of Cardiovascular Risk in Post-Hypothermia Patients. *Frontiers in Physiology*. 13. 801532. 2022 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1365344>.
9. Vasina, L.V., Vlasov, T.D., & Petrishchev, N.N. (2017). Functional heterogeneity of endothelium [Review]. *Arterial Hypertension*. 23 (2). 88–102. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102> in Russian.
10. Hochwald O., Jabr M., Osioovich H., et al. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr*. 2014. 164 (5) 999–1004.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.02.
11. Mcilvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. *Journal of Neuroscience Nursing*. V. 36. 2004. 1–23.
12. Smith A.B., Jones C.D. Cardiac Output Suppression in Severe Accidental Hypothermia: A Multicenter Observational Study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 90 (2). 112–120. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19010501>.
13. Lee C., et al. Cold-Induced Endothelial Dysfunction: Role of Oxidative Stress and Vascular Inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*. 135. 12–23. 2019. <https://doi.org/10.3390/antiox11101958>.
14. Akulova E.A., Stepanova O.V., Lovacheva O.V., et al. Changes in hemodynamics during the course of surfactant therapy in patients with hormone-dependent asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019. 97 (4). 25–29. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-25-29>. In Russian.

Информация об авторах:

1. **Емельянов Руслан Сергеевич**, ассистент кафедры анестезиологии реанимации и интенсивной терапии, e-mail: ruslan.emelyanov.91@mail.ru, ORCID ID 0000-0001-7145-1624;
2. **Шапвалов Константин Геннадьевич**, д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, SPIN-код РИНЦ: 6086-5984;
3. **Михайличенко Максим Игоревич**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии ФДПО, e-mail: angelo999@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>.

Author information:

1. **Emelyanov R.S.**, Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, e-mail: ruslan.emelyanov.91@mail.ru, ORCID ID 0000-0001-7145-1624;

2. **Shapovalov K.G.**, Doctor of Medical Sciences Anesthesiologist-resuscitator, Professor, Head of the Department of Anesthesiology Resuscitation and Intensivecare, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, SPIN-код РИНЦ: 6086-5984;
3. **Mikhailichenko M.I.**, Doctor of Medical Sciences, head of the department of Surgery, e-mail: angelo999@yandex.ru, ORCID ID: [https://orcid/ 0000-0001-8660-2982](https://orcid.org/0000-0001-8660-2982).

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

^{1,2}Кондратьев В.В., ²Апанасевич В.И., ^{1,2}Старцев С.С.,¹Шатохин В.Ю., ^{1,2}Усолицева И.С., ^{1,2}Суняйкин А.Б.**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫХ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ И ОТКРЫТЫХ ЛОБЭКТОМИЙ**¹ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер», 693010, Россия, г. Южно-Сахалинск, ул. Горького, д. 3;²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т. Острякова, д. 2**Аннотация.**

Цель исследования – провести сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений после видеоассистированных торакоскопических операций и открытых лобэктомий.

Материал и методы исследования. Ретроспективный анализ 404 случаев (276 видеоассистированных торакоскопических и 128 открытых операций) в ГБУЗ "Сахалинский областной клинический онкологический диспансер" (2018–2024 гг.). Оценивали частоту пневмоторакса, гемоторакса, хилоторакса, пневмонии, инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии.

Результаты исследования и их обсуждение. Частота послеоперационных осложнений была сопоставимой между группами. Статистически значимых различий не выявлено ни по одному из анализируемых показателей. При этом в группе видеоассистированных торакоскопических операций наблюдалась тенденция к снижению частоты хилоторакса (0% против 2,3% в группе открытых операций, $p = 0,056$), гемоторакса (0,7% против 1,6%; ОР 0,46, 95% ДИ 0,07–3,25) и системных осложнений (инфаркта миокарда: 0,4% против 1,6%; тромбоэмболии легочной артерии: 0,7% против 1,6%). Частота пневмоторакса была практически идентичной (6,2% против 6,3%).

Выводы. Видеоассистированная торакоскопическая лобэктомия демонстрирует сопоставимый с открытой операцией профиль послеоперационных осложнений. Наблюдаемые тенденции к снижению частоты отдельных осложнений позволяют говорить о безопасности и потенциальных преимуществах малоинвазивного доступа, что подтверждает целесообразность его широкого внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: лобэктомия, пневмоторакс, гемоторакс, хилоторакс, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии

^{1,2}Kondratyev V.V., ²Apanasevich V.I., ^{1,2}Startsev S.S.,¹Shatokhin V.Yu., ^{1,2}Usoltseva I.S., ^{1,2}Sunyaykin A.B.**POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC AND OPEN LOBECTOMIES**¹State Budgetary Healthcare Institution Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary: 3 Gorky st., Yuzhno-Sakhalinsk, Russia, 693010;²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: 2 Ostryakova ave., Vladivostok, Russia, 690002**Abstract.**

The aim of the study: to conduct a comparative analysis of the frequency of postoperative complications after video-assisted thoracoscopic surgeries and open lobectomies.

Material and methods of the study. A retrospective analysis of 404 cases (276 video-assisted thoracoscopic and 128 open surgeries) was conducted at the Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary (2018–2024). The incidence of pneumothorax, hemothorax, chylothorax, pneumonia, myocardial infarction, and

pulmonary embolism was assessed.

Results of the study and their discussion. *The incidence of postoperative complications was comparable between the groups. No statistically significant differences were found in any of the analyzed parameters. At the same time, in the group of video-assisted thoracoscopic surgeries, there was a tendency towards a decrease in the incidence of chylothorax (0% versus 2,3% in the open surgery group, $p = 0,056$), hemothorax (0,7% versus 1,6%; OR 0,46, 95% CI 0,07–3,25) and systemic complications (myocardial infarction: 0,4% versus 1,6%; pulmonary embolism: 0,7% versus 1,6%). The incidence of pneumothorax was almost identical (6,2% versus 6,3%).*

Conclusions. *Video-assisted thoracoscopic lobectomy demonstrates a postoperative complication profile comparable to that of open surgery. The observed reduction in the incidence of certain complications supports the safety and potential advantages of this minimally invasive approach, supporting its widespread adoption in clinical practice.*

Keywords: *lobectomy, pneumothorax, hemothorax, chylothorax, myocardial infarction, pulmonary embolism*

Введение.

Видеоассистированные торакоскопические операции (VATS) за последнее десятилетие стали золотым стандартом в лечении ранних стадий немелкоклеточного рака легкого [1]. Преимущества минимально инвазивного подхода, включая сокращение продолжительности госпитализации, меньшую послеоперационную боль и более быстрое восстановление пациентов, хорошо документированы в многочисленных исследованиях [2]. Однако дискуссии о сравнительной безопасности VATS по сравнению с традиционными открытыми операциями сохраняются, особенно в отношении специфических послеоперационных осложнений.

Основные опасения хирургов связаны с такими потенциальными осложнениями VATS, как пневмоторакс, гемоторакс, хилоторакс, а также системные осложнения – пневмония, острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии [3].

Несмотря на активное внедрение торакоскопических операций, остаются нерешенные вопросы о частоте послеоперационных осложнений при VATS по сравнению с открытыми вмешательствами. Существующие данные противоречивы: одни исследования показывают преимущества VATS в снижении болевого синдрома и госпитальных осложнений, другие не обнаруживают существенных различий в риске тяжелых осложнений. При этом большинство работ сосредоточено на оценке смертности и кардиореспираторных исходов, сокращении времени госпитализации [4], тогда как локальные осложнения (пневмоторакс, гемоторакс, хилоторакс) изучены недостаточно. Наше исследование устраняет этот пробел, предлагая детальный сравнительный анализ осложнений после торакоскопического и открытого доступов.

Цель нашего исследования – провести детальный сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений после VATS и открытых лобэктомий на когорте из 404 пациентов (276 VATS против 128 открытых операций). Особое внимание уделено расчету точных показателей относительного риска для каждого типа осложнений с построением 95% доверительных интервалов. Полученные результаты позволят объективизировать преимущества и риски каждого доступа, что крайне важно для клинического принятия решений.

Материалы и методы.

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер» за период с 2018 г. по 2024 г. В анализ включены 404 пациента, перенесшие лобэктомию и билобэктомию по поводу немелкоклеточного рака легкого: 276 случаев видеоассистированных торакоскопических операций (VATS) и 128 открытых лобэктомий. Критериями включения стали: первичные радикальные лобэктомии при НМРЛ стадий I–IIA, возраст пациентов ≥ 18 лет, единый стандарт лимфодиссекции (систематическая медиастинальная).

Хирургическая техника в группе VATS включала монопортный доступ (uniVATS) с использованием стандартизированного протокола, описанного в работах Gonzalez–Rivas и коллег [5]. Монопортный

доступ может вызывать меньше тяжелых симптомов и лучшее функциональное состояние пациента, чем многопортовая торакоскопия [6]. Лимфодиссекция выполнялась согласно рекомендациям Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) [7] и включала станции 2R, 4R, 7, 8, 9 для правой стороны и 4L, 5, 6, 7, 8, 9 для левой стороны. В открытой группе выполнялась переднебоковая торакотомия длиной 10–15 см с аналогичным объемом лимфодиссекции.

Основными изучаемыми исходами стали послеоперационные осложнения: пневмоторакс, гемоторакс, хилоторакс, пневмония, острый инфаркт миокарда (ОИМ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Для статистического анализа использовали точный критерий Фишера для качественных переменных, расчет относительного риска (RR) с 95% доверительным интервалом. Все расчеты выполнены в программной среде R (v 4.3.1, Новая Зеландия) с использованием пакета «epitools».

Результаты и их обсуждение.

Проведенный анализ послеоперационных осложнений у 404 пациентов, включавший 276 случаев видеоассистированных торакоскопических операций (VATS) и 128 открытых лобэктомий, продемонстрировал сопоставимые показатели безопасности между двумя методами.

Таблица 1.

Сравнительный анализ послеоперационных осложнений

Осложнение	VATS n = 276 абс. (отн.)	Открытые n = 128 абс. (отн.)	ОР (95% ДИ)	p
Пневмоторакс	17 (6,2%)	8 (6,3%)	0,99 (0,42–2,33)	1
Гемоторакс	2 (0,7%)	2 (1,6%)	0,46 (0,07–3,25)	0,593
Хилоторакс	0 (0%)	3 (2,3%)	-	0,056
Пневмония	5 (1,8%)	2 (1,6%)	1,16 (0,23–5,90)	1
ОИМ	1 (0,4%)	2 (1,6%)	0,23 (0,02–2,53)	0,242
ТЭЛА	2 (0,7%)	2 (1,6%)	0,46 (0,07–3,25)	0,593

Примечание: VATS — видеоассистированная торакоскопическая хирургия; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; p — уровень статистической значимости (критерий Фишера); ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

В группе VATS частота пневмоторакса составила 6,2% против 6,3% при открытых операциях (ОР 0,99, 95% ДИ 0,42–2,33). Частота гемоторакса была ниже в группе VATS (0,7% против 1,6%; ОР 0,46, 95% ДИ 0,07–3,25). Особого внимания заслуживает отсутствие случаев хилоторакса в группе VATS (0%) по сравнению с 2,3% при открытых операциях ($p = 0,056$). Частота пневмонии оказалась практически идентичной в обеих группах (1,8% при VATS против 1,6% при открытых операциях; ОР 1,16, 95% ДИ 0,23–5,90). Частота острого инфаркта миокарда была ниже при VATS (0,4% против 1,6%; ОР 0,23, 95% ДИ 0,02–2,53). Анализ тромбоэмболических осложнений показал аналогичную тенденцию: частота ТЭЛА составила 0,7% против 1,6% при открытых операциях (ОР 0,46, 95% ДИ 0,07–3,25). Важно отметить, что ни по одному из анализируемых показателей не было выявлено статистически значимых различий.

Проведенный анализ демонстрирует сопоставимый профиль послеоперационных осложнений при VATS и открытых лобэктомиях. При этом наблюдаются определенные тенденции, позволяющие говорить о потенциальных преимуществах малоинвазивного доступа. Особенно показательным стало полное отсутствие случаев хилоторакса в группе VATS (0% против 2,3% при открытых операциях, $p = 0,056$). Этот факт, не достигший статистической значимости, но являющийся клинически важным трендом, можно объяснить превосходной визуализацией анатомических структур благодаря использованию эндоскопа с высокой разрешающей способностью. При затрудненной идентификации грудного протока высокую разрешающую способность эндоскопа возможно дополнить применением индоцианина зеленого [8].

Наблюдаемое снижение частоты гемоторакса (0,7% против 1,6%) соответствует данным международных исследований и может быть связано с минимизацией травматизации межреберных сосудов и возможностью тщательного гемостаза под увеличением. Аналогично, тенденция к

снижению частоты системных осложнений — ОИМ (0,4% против 1,6%) и ТЭЛА (0,7% против 1,6%) — может быть обусловлена физиологическими преимуществами VATS, такими как меньшая травма и послеоперационный стресс, что согласуется с данными крупных мета-анализов [9, 10].

Сопоставимая частота легочных осложнений (пневмоторакс 6,2% против 6,3%, пневмония 1,8% против 1,6%) подтверждает равную безопасность VATS и открытых операций по основным параметрам. При этом преимущества малоинвазивного подхода в виде сокращения сроков госпитализации и лучшего качества жизни остаются неоспоримыми при сопоставимой финансовой нагрузке на систему здравоохранения [11].

Выводы.

VATS-лобэктомия демонстрирует сопоставимый с открытой операцией профиль послеоперационных осложнений, что подтверждает ее безопасность. Наблюдается тенденция к снижению частоты таких специфических осложнений, как хилоторакс, гемоторакс и системные тромбоэмболические события при использовании торакоскопического доступа. Отсутствие статистически значимых различий по большинству осложнений подтверждает тезис о том, что VATS является полноценной альтернативой открытой операции. Полученные данные поддерживают целесообразность дальнейшего внедрения VATS в клиническую практику, особенно у пациентов высокого риска.

Сведения о вкладе авторов.

Кондратьев В.В. – 25% (концепция и дизайн исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста, редактирование).

Апанасевич В.И. – 20% (концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Старцев С.С. – 20% (концепция и дизайн исследования, редактирование).

Шатохин В.Ю. – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, редактирование).

Усольцева И.С. – 10% (сбор данных, их анализ и интерпретация, техническое редактирование).

Суняйкин А.Б. – 10% (сбор данных, их анализ и интерпретация, техническое редактирование).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Список литературы:

1. Jiang Y., Su Z., Liang H., et al. Video-assisted thoracoscopy for lung cancer. who is the future of thoracic surgery. J Thorac Dis. 2020. Aug. 12. 8. 4427–4433. doi: 10.21037/jtd-20-1116.
2. Nachira D., Congedo M.T., Tabacco D., et al. Surgical Effectiveness of Uniportal-VATS Lobectomy Compared to Open Surgery in Early-Stage Lung Cancer. Front Surg. 2022. Mar. 4. 9. 840070. doi: 10.3389/fsurg.2022.840070.
3. Lim E., Harris R.A., McKeon H.E., et al. Impact of video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for lung cancer on recovery assessed using self-reported physical function. VIOLET RCT. Health Technol Assess. 2022. Dec. 26. 48. 1–162. doi: 10.3310/THBQ1793.
4. Xu J., He T., Wu Y. et al. VATS Versus Open Lobectomy in Pathological T1 SCLC. A Multi-Center Retrospective Analysis. Clin Lung Cancer. 2022. Mar. 23. 2. 170–176. doi: 10.1016/j.clcc.2021.06.007.
5. Gonzalez-Rivas D., Ng C., Rocco G., et al. Atlas of Uniportal Video Assisted Thoracic Surgery. Singapore. Springer. 2019. p. 238. doi: 10.1007/978-981-13-2604-2.
6. Dai W., Dai Z., Wei X., et al. Early Patient-Reported Outcomes After Uniportal vs Multiportal Thoracoscopic Lobectomy. Ann Thorac Surg. 2022. Oct. 114. 4. 1229–1237. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.08.058.
7. Patel A.J., Bille A. Lymph node dissection in lung cancer surgery. Front Surg. 2024. Apr. 8. 11. 1389943. doi: 10.3389/fsurg.2024.1389943.

8. Londero F., Grossi W., Vecchiato M. et al. Fluorescence-Guided Identification of the Thoracic Duct by VATS for Treatment of Postoperative Chylothorax. A Short Case Series. *Front Surg.* 2022. May. 4. 9. 912351. doi: 10.3389/fsurg.2022.912351.
9. Kent M.S., Hartwig M.G., Vallières E. et al. Pulmonary Open. Robotic. and Thoracoscopic Lobectomy (PORTaL) Study. An Analysis of 5721 Cases. *Ann Surg.* 2023. Mar. 1. 277. 3. 52–533. doi: 10.1097/SLA.0000000000005115.
10. Spiezia L., Liew A., Campello E. et al. Thrombotic risk following video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy. a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020. Apr. 30. 4. 573–581. doi: 10.1093/icvts/ivz321.
11. Chen W., Yu Z., Zhang Y. et al. Comparison of cost effectiveness between video-assisted thoracoscopic surgery (vats) and open lobectomy. a retrospective study. *Cost Eff Resour Alloc.* 2021. Aug. 28. 19. 1. 55. doi: 10.1186/s12962-021-00307-2.

References:

1. Jiang Y., Su Z., Liang H., et al. Video-assisted thoracoscopy for lung cancer. who is the future of thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2020. Aug. 12. 8. 4427–4433. doi: 10.21037/jtd-20-1116.
2. Nachira D., Congedo M.T., Tabacco D., et al. Surgical Effectiveness of Uniportal-VATS Lobectomy Compared to Open Surgery in Early-Stage Lung Cancer. *Front Surg.* 2022. Mar. 4. 9. 840070. doi: 10.3389/fsurg.2022.840070.
3. Lim E., Harris R.A., McKeon H.E., et al. Impact of video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for lung cancer on recovery assessed using self-reported physical function. *VIOLET RCT. Health Technol Assess.* 2022. Dec. 26. 48. 1–162. doi: 10.3310/THBQ1793.
4. Xu J., He T., Wu Y., et al. VATS Versus Open Lobectomy in Pathological T1 SCLC. A Multi-Center Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2022. Mar. 23. 2. 170–176. doi: 10.1016/j.clcc.2021.06.007.
5. Gonzalez-Rivas D., Ng C., Rocco G., et al. Atlas of Uniportal Video Assisted Thoracic Surgery. Singapore. Springer. 2019. p. 238. doi: 10.1007/978-981-13-2604-2.
6. Dai W., Dai Z., Wei X., et al. Early Patient-Reported Outcomes After Uniportal vs Multiportal Thoracoscopic Lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2022. Oct. 114. 4. 1229–1237. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.08.058.
7. Patel A.J., Bille A. Lymph node dissection in lung cancer surgery. *Front Surg.* 2024. Apr. 8. 11. 1389943. doi: 10.3389/fsurg.2024.1389943.
8. Londero F., Grossi W., Vecchiato M., et al. Fluorescence-Guided Identification of the Thoracic Duct by VATS for Treatment of Postoperative Chylothorax. A Short Case Series. *Front Surg.* 2022. May. 4. 9. 912351. doi: 10.3389/fsurg.2022.912351.
9. Kent M.S., Hartwig M.G., Vallières E., et al. Pulmonary Open. Robotic. and Thoracoscopic Lobectomy (PORTaL) Study. An Analysis of 5721 Cases. *Ann Surg.* 2023. Mar. 1. 277. 3. 528–533. doi: 10.1097/SLA.0000000000005115.
10. Spiezia L., Liew A., Campello E., et al. Thrombotic risk following video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy. a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020. Apr. 30. 4. 573–581. doi: 10.1093/icvts/ivz321.
11. Chen W., Yu Z., Zhang Y., et al. Comparison of cost effectiveness between video-assisted thoracoscopic surgery (vats) and open lobectomy. a retrospective study. *Cost Eff Resour Alloc.* 2021. Aug. 28. 19. 1. 55. doi: 10.1186/s12962-021-00307-2.

Сведения об авторах:

1. **Кондратьев Виктор Валерьевич**, врач-онколог отделения торакальной онкологии, ассистент кафедры онкологии, e-mail: kondratyevv4@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1040-9435;
2. **Апанасевич Владимир Иосифович**, д.м.н., профессор, e-mail: oncolog2222@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0808-5283;

3. **Старцев Сергей Станиславович**, главный врач, преподаватель кафедры онкологии, e-mail: sakhstar2010@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8152-1817;
4. **Шатохин Вячеслав Юрьевич**, врач-онколог отделения торакальной онкологии, e-mail: shatokhinvy_1989@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-1576-6410;
5. **Усольцева Инесса Станиславовна**, врач-онколог отделения, ассистент кафедры онкологии, e-mail: inessau1984@gmail.com, ORCID: 0009-0003-8857-3275;
6. **Суняйкин Алексей Борисович**, врач-онколог отделения, ассистент кафедры онкологии, e-mail: sunyaykin40@gmail.com, ORCID: 0009-0004-5377-5843.

Author information:

1. **Kondratyev V.V.**, Oncologist of the Thoracic Oncology Department, Assistant of the Oncology Department, e-mail: kondratyevv4@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1040-9435;
2. **Apanasevich V.I.**, Doctor of Medical Sciences, professor, e-mail: oncolog2222@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0808-5283;
3. **Startsev S.S.**, Chief physician the Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary, Lecturer of the Department of Oncology, e-mail: sakhstar2010@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8152-1817;
4. **Shatokhin V.Y.**, Oncologist of the Thoracic Oncology Department, e-mail: shatokhinvy_1989@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-1576-6410;
5. **Usoltseva I.S.**, Oncologist at the DSPLT Department, Assistant at the Department of Oncology, e-mail: inessau1984@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-8857-3275;
6. **Sunyaykin A.B.**, Oncologist at the DSPLT Department, Assistant at the Department of Oncology, e-mail: sunyaykin40@gmail.com, ORCID ID: 0009-0004-5377-5843.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

¹Коростелев А.С., ²Потапов А.Ф., ²Иванова А.А., ²Худайназарова К.А.,¹Булатов А.В., ¹Анисимов С.С.**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ФАРМАКОИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ****¹ГАОУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» 677001, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Сергеляхское ш., 4;****²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», 677000, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58****Резюме.**

Цель исследования – проанализировать частоту и факторы риска острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСnST) и сопутствующим метаболическим синдромом (МС) на фоне фармакоинвазивной стратегии лечения.

Материал и методы. Для исследования было отобрано 78 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с ОКСnST и сопутствующим МС ($n = 36$); 2 группа – больные с ОКСnST без МС ($n = 42$).

Результаты исследования. По результатам исследования двух групп пациентов с ОКСnST установлены статистически достоверные различия по ряду показателей. Так, имелись различия в исходных показателях индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,001$) и уровня содержания общего холестерина (ОХС) ($p < 0,001$), триглицеридов (ТГ) ($p = 0,007$), индекса триглицерид-глюкозы (ИТГ) ($p < 0,001$), уровня креатинина: в первые сутки ($p < 0,006$), на вторые и третьи сутки ($p < 0,001$). Среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на вторые сутки в 1-й группе составило $66,7 \pm 12,2$, во 2-й группе – $57,3,2 \pm 8,7$ мл/мин/1,73м² ($p < 0,001$). Признаки ОПП в 1-й группе наблюдались у 8 (22,2%) больных, во 2-й группе – у 2 (4,8%) больных. Наряду с ОПП, у больных 1-й группы чаще встречались другие осложнения: нарушения ритма сердца ($p < 0,04$) и отек легких ($p < 0,034$). Также установлены достоверные различия по срокам лечения пациентов – больные 1-й группы дольше находились в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) ($p = 0,042$) и в стационаре ($p = 0,035$).

Заключение. У пациентов с ОКСnST и сопутствующим МС признаки ОПП встречались в 5,7 раза чаще, чем у больных без МС. По результатам исследования были выявлены следующие факторы, ассоциировавшиеся с развитием ОПП, способствующие развитию ОПП: высокий ИМТ ($p < 0,001$), повышение в крови ОХС ($p = 0,01$), ТГ ($p = 0,007$), ИТГ ($p = 0,036$).

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, метаболический синдром, осложнения, острое повреждение почек, факторы риска, скорость клубочковой фильтрации, триглицеридемия, фармакоинвазивная стратегия

¹Korostelev A.S., ²Potapov A.F., ²Ivanova A.A., ²Khudainazarova K.A.,
¹Bulatov A.V., ¹Anisimov S.S.

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME UNDER PHARMACOAIVASIVE STRATEGY

¹*Sakha Republic's Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine,
4 Sergelyakhskoe shosse St., Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), 677001;*

²*M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, 58 Belinskogo St.,
Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), 677001*

Summary

The aim of the study was to analyze the frequency and risk factors of acute kidney injury (AKI) in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) and concomitant metabolic syndrome (MS) under the pharmacoinvasive treatment strategy.

Material and Methods. The study covered 78 patients divided into two groups: group 1 – STE-ACS patients with concomitant MS ($n = 36$); group 2 – STE-ACS patients without MS ($n = 42$).

Results. The study established statistically valid differences between the two groups of STE-ACS patients by a number of indicators. In particular, there were differences in baseline values of the body mass index (BMI) ($p = 0,001$) and total cholesterol concentration (TC) ($p < 0,001$), triglycerides (TG) ($p = 0,007$), triglyceride-glucose index (TyG) ($p < 0,001$), and the creatinine level: on day 1 ($p < 0,006$), on days 2 and 3 ($p < 0,001$). On day 2, the glomerular filtration rate (GFR) averaged in group 1 to $66,7 \pm 12,2$, and in group 2 – to $57,3 \pm 8,7$ ml/min/1,73m² ($p < 0,001$). AKI signs were observed in group 1 in 8 (22,2%) patients, in group 2 – in 2 (4,8%) patients. Along with AKI, the group 1 patients experienced other complications more frequently: cardiac rhythm disorder ($p < 0,04$) and pulmonary edema ($p < 0,034$). There were also established valid differences in the treatment duration: the group 1 patients stayed longer in the intensive care unit (ICU) ($p = 0,042$) and hospital ($p = 0,035$).

Conclusion. The STE-ACS patients with concomitant MS demonstrated signs of AKI 5,7 times more often than the patients without MS. The study revealed the following factors associated with the AKI development: high BMI ($p < 0,001$), increased TC in blood ($p = 0,01$), TG ($p = 0,007$), TyG ($p = 0,036$).

Keywords: ST-segment elevation acute coronary syndrome, metabolic syndrome, complications, acute kidney injury, risk factors, glomerular filtration rate, triglyceridemia, pharmacoinvasive strategy

Актуальность. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST), при отсутствии возможности проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 120 минут, применяют фармакоинвазивную стратегию – выполнение системного тромболиза, с последующей транспортировкой больного в ближайший ЧКВ-центр для проведения ангиопластики со стентированием. Данный метод лечения наиболее оправдан для регионов с большой территорией и труднодоступностью населенных пунктов [1].

Особую категорию среди пациентов с ОКСпST составляют пациенты с сопутствующим метаболическим синдромом (МС), у которых течение болезни чаще сопровождается развитием различных осложнений, удлиняющих сроки пребывания в стационаре и ухудшающих прогноз [2, 3, 4, 5, 6, 7]. По мнению Американской ассоциации кардиологов, МС с 2023 года рассматривается как системное заболевание, имеющее тесную связь с патологией сердечно-сосудистой системы, хронической болезнью почек (ХБП) и метаболическими факторами риска, способствующими развитию мультисистемой дисфункции органов [8, 9, 10]. Одним из наиболее частых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в сочетании с МС является острое повреждение почек (ОПП) [11, 12], которое может наблюдаться у 50% и более пациентов [13, 14, 15]. По данным литературных источников, патогенетические механизмы, влияющие на сердечно-сосудистую систему при МС, лежат в основе эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая наряду с ожирением, нарушением синтеза липидов, артериальной гипертонией, способствуют развитию ОПП [16, 17, 18].

Цель исследования: проанализировать частоту и факторы риска развития ОПП у пациентов с ОКСпСТ и сопутствующим МС на фоне фармакоинвазивной стратегии.

Материал и методы. В исследование включено 78 пациентов с ОКСпСТ, госпитализированных в Кардио-сосудистый центр (КСЦ) Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева» за период 2023–2024 гг. Среди пациентов 22 (28,2%) женщины и 56 (71,8%) мужчин в возрасте от 32 до 85 лет (средний возраст – $59,6 \pm 10,8$ лет). По критерию наличия МС больные были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с ОКСпСТ и сопутствующим МС ($n = 36$); 2 группа – больные с ОКСпСТ без МС ($n = 42$).

В рамках фармакоинвазивной стратегии всем больным перед проведением ЧКВ выполнялась догоспитальная или госпитальная системная тромболитическая терапия (ТЛТ) на этапе первичного сосудистого отделения (ПСО) в медицинских организациях II уровня в диапазоне «терапевтического окна». Для ТЛТ использовался «Фортелизин», а также препараты на основе Альтеплазы и Тенектеплазы. После ТЛТ, ввиду значительной территориальной удаленности ПСО от ЧКВ-центров, осуществлялась транспортировка больных в КСЦ по линии санитарной авиации.

Диагностика и лечение пациентов, включая анестезиологическое сопровождение в отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ОКСпСТ Российского кардиологического общества (РКО) 2024 г. [19]. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений и вероятного летального исхода проводилась с помощью шкалы GRACE (Global registry of acute coronary events) [20]. Всем пациентам после перевода в ЧКВ-центр проводилась коронарная ангиография с оценкой коронарного кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [21]. Оценка функции почек и вероятности развития ОПП проводилась в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2020) [22]. Для определения функционального состояния почек выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [23, 24].

Все исследуемые больные относились к III–IV категориям анестезиологического риска по классификации American Society of Anesthetists (ASA) [25].

Всем пациентам проводились антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ), электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня сывороточного креатинина, подсчетом СКФ в 1, 2, 3 и 7 сутки с момента госпитализации. Также всем пациентам проводился анализ коагулограммы, кислотно-основного состояния (КОС) и электролитов крови, определение уровня высокочувствительного тропонина I, липидного профиля, в т.ч. общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), расчет индекса триглицерид-глюкозы (ИТГ). Во время нахождения пациентов в ОАРИТ выполнялся непрерывный мониторинг гемодинамических параметров (АД, ЧСС, ЭКГ, пульсоксиметрия) [26].

Тип исследования – ретро- и проспективный, продольный обсервационный.

Критерии включения в исследование: впервые возникший ОКСпСТ, проведенная ТЛТ, с последующим ЧКВ, возраст старше 18 лет, установление МС у больных 1-й группы на основании выявления трех компонентов МС (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, окружность талии $>94 \text{ см}$ у мужчин, $>88 \text{ см}$ у женщин, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня глюкозы натощак), информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Определение ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO, на основании критериев: нарастания $\text{Scr} \geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$ в течении 48ч или нарастания $\text{Scr} \geq 1,5$ раза от исходного в течении 7 суток, снижение диуреза $<0,5 \text{ мл/кг/ч}$ в течении 6 ч.

Критерии исключения: повторный ИМ, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, хроническая болезнь почек (ХБП) 4 стадия и выше, терминальная хроническая почечная недостаточность, возраст младше 18 лет, отказ от участия в исследовании.

Обработка статистических данных была выполнена с использованием программы SPSS, версия 23, и включала: определение на этапах исследования среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении; медианы и интерквартильного размаха (Me, IQR Q1–Q3) при ненормальном распределении; двусторонний t-критерий Стьюдента для сравнения средних значений двух независимых групп; при сравнении независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных был использован U-критерий Манна–Уитни; критерий χ^2 для сравнения номинальных данных и дихотомических переменных; для определения вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию рисков, использовался показатель отношения шансов (ОШ). Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

При сравнении ряда показателей в исследуемых группах были получены достоверные статистические различия по значению исходного ИМТ ($p < 0,001$) и ОХ ($p = 0,01$), ТГ ($p = 0,007$), ИТГ ($p = 0,036$), сывороточного креатинина в 1-е сутки ($p = 0,006$), 2-е, 3-е и 7-е сутки ($p < 0,001$), СКФ ($p < 0,001$) и скорости диуреза ($p = 0,024$).

При оценке коронарного кровотока на ангиографии по шкале TIMI между пациентами 1-й и 2-й групп достоверных статистических различий не выявлено. Сравнительный анализ результатов инструментальных и клинических исследований в группах исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели в группах исследования, $M \pm SD$, Me (IQR), n (абс. ч.; %)

Показатель	Все пациенты (n = 78)	Пациенты 1-й группы (n = 36)	Пациенты 2-й группы (n = 42)	p
Пациенты, n:				
Мужчины	56 (71,8%)	23 (63,9%)	33 (78,6%)	$\chi^2 = 2,064$ 0,151
Женщины	22 (28,2%)	13 (36,1%)	9 (21,4%)	
Возраст, год, $M \pm SD$	59,6 \pm 10,8	58,2 \pm 10,3	60,9 \pm 11,6	0,28
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)**	28,0 [25–30]	31,0 [29–32]	25,0 [24–27]	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л, $M \pm SD$	2,6 \pm 0,3	2,47 \pm 0,36	2,5 \pm 0,4	0,431
Общий холестерин, ммоль/л, $M \pm SD$	6,0 \pm 1,1	6,3 \pm 1,2	5,67 \pm 0,9	0,01*
Триглицериды, ммоль/л, $M \pm SD$	1,58 \pm 0,3	1,68 \pm 0,4	1,48 \pm 0,2	0,007*
Мочевая кислота, ммоль/л, $M \pm SD$	378 \pm 85,7	381,5 \pm 75,1	372,0 \pm 68,8	0,657
Глюкоза, ммоль/л, $M \pm SD$	6,7 \pm 1,1	6,2 \pm 0,9	5,9 \pm 0,7	0,467
Гемоглобин, г/л, $M \pm SD$	124,3 \pm 18,9	107,4 \pm 14,5	105,9 \pm 13,8	0,561
Нв, г/л, $M \pm SD$	135,6 \pm 18,9	133,7 \pm 20,9	138,4 \pm 15,2	0,253
Тропонин, нг/мл, Me (IQR)**	8 669,0 [2 728–40 500]	6 767,0 [2 141–35 900]	15 200 [3 272–42 534]	0,372
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR)** до ЧКВ	98,0 [81,5–135,5]	114,5 [85,0–155,0]	93,5 [76,0–121,0]	0,006*
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR)** 2 сутки после ЧКВ	96,0 [82,5–137,5]	113,0 [83,0–149,5]	89,0 [73,0–118,0]	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR)** 3 сутки после ЧКВ	91,5 [75,5–129,0]	112,5 [81,5–147,5]	84,0 [69,0–115,0]	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR)** 7 сутки	83,0 [65,5–117,0]	102,5 [72,5–135,5]	75,0 [62,5–99,5]	<0,001*
ФВЛЖ, %, $M \pm SD$				
до операции,	52,0 \pm 7,3	53,1 \pm 6,4	51,0 \pm 8,0	0,193
после операции (2 сутки)	53,8 \pm 6,1	54,4 \pm 6,7	54,5 \pm 6,6	0,339
Среднее АД, мм рт. ст., $M \pm SD$	108,5 \pm 8,4	106,4 \pm 7,4	105,4 \pm 6,5	0,356
Индекс триглицерид – глюкозы	4,8 \pm 0,1	4,83 \pm 0,11	4,75 \pm 0,12	0,036*
Шкала GRACE, $M \pm SD$	186,5 \pm 31,8	185,9 \pm 31,0	187,1 \pm 33,1	0,871
Шкала TIMI, n (%):				
0	2 (2,6%)	1 (2,8%)	1 (2,4%)	$\chi^2 = 2,036$ p = 0,565
1	4 (5,2%)	3 (8,3%)	1 (2,4%)	
2	19 (24,4%)	7 (19,4%)	12 (28,6%)	
3	53 (67,9%)	25 (69,4%)	28 (66,7%)	

СКФ, мл/мин/1,73м ² , М ± SD в 1-е сутки на 2-е сутки на 3-и сутки на 7 сутки	61,6 ± 12,3 66,7 ± 12,2 69,4 ± 13,7 73,3 ± 11,6	56,5 ± 11,2 57,3 ± 8,7 59,4 ± 9,1 66,5 ± 8,4	66,2 ± 9,9 73 ± 11,6 77 ± 13,5 77,6 ± 12,1	<0,001*
Диурез <0,5 мл/кг/ч, n (%)	10 (12,8%)	8 (22,2%)	2 (4,8%)	$\chi^2 = 5,287$ p = 0,024

Примечание: * - различия частоты фактора в сравниваемых группах статистически значимы (p < 0,05), ** Me (IQR) – медиана, интерквартильный размах Q1–Q3.

При сравнительном анализе установлено, что у пациентов 1-й группы уже на этапе ПСО в медицинских организациях II уровня, до проведения ЧКВ, отмечалось исходное повышение уровня сывороточного креатинина крови и снижение СКФ, что позволяло заподозрить развитие ОПП среди данной категории пациентов. При нарушении функций почек и развитии ОПП до проведения ЧКВ, согласно клиническим рекомендациям [27, 28], назначалась адекватная инфузионная терапия для профилактики контраст-индуцированной нефропатии (КИН) [29]. Заместительная почечная терапия в связи с нарастанием уремии потребовалась 3 (8,3%) пациентам 1-й группы в ОАРИТ КСЦ.

Сравнительный анализ осложнений позволил установить, что у пациентов 1-й группы чаще наблюдались нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, желудочковые тахикардии) (отношение шансов (ОШ) 3,2; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 1,0–10,5; $\chi^2 = 4,13$, p = 0,04), отек легких (ОШ 8,2; 95% ДИ 0,9–71,7; $\chi^2 = 4,84$, p = 0,034), ОПП (ОШ 5,7; 95% ДИ 1,13–28,7; $\chi^2 = 5,28$, p = 0,024) (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение частоты осложнений в группах исследования, (абс. ч.; %)

Осложнения	Частота осложнений				p	χ^2 ; ОШ; 95% ДИ
	1-я группа		2-я группа			
	абс. число	%	абс. число	%		
Аритмии	11	30,6	5	11,9	0,040*	4,13; 3,2; [1,0–10,5]
Кровотечение	0	0	2	4,8	0,287	1,75; 0,5; [0,4–0,65]
Инсульт	0	0	1	2,4	0,538	0,84; 0,5; [0,43–0,65]
Повторный ИМ	3	8,3	3	7,1	0,585	0,03; 1,1; [0,22–6,25]
Пневмония	4	11,1	1	2,4	0,135	2,46; 5,1; [0,5–48,1]
Отек легких	6	16,7	1	2,4	0,034*	4,84; 8,2; [0,9–71,7]
Кардиогенный шок	4	11,1	5	11,9	0,599	0,12; 0,9; [0,29–3,74]
ОПП	8	22,2	2	4,8	0,024*	5,28; 5,7; [1,13–28,7]

Примечание: * - различия частоты фактора в сравниваемых группах статистически значимы (p < 0,05)

Представленные нами результаты соответствуют литературным данным, согласно которым среди пациентов с МС чаще развиваются осложнения в виде нарушений ритма сердца [30, 31], отека легких [32, 33], ОПП [34, 35, 36].

Установлено статистически достоверное различие сроков лечения больных двух групп в ОАРИТ и в стационаре: пребывание пациентов 1-й группы в ОАРИТ составило 4,0 [2,0–7,5], 2-й группы – 2,5 [2,0–4,5] койко-дней (p = 0,042). В отделении неотложной кардиологии пациенты обеих групп находились по 15,0 [9,0–17,5] койко-дней (p = 0,035). Достоверных различий по летальности в группах исследования не выявлено (p = 0,175) (таблица 3).

Результаты лечения больных в группах исследования, Ме (IQR), n (абс.ч.; %)

Показатель	Все пациенты (n = 78)	1 группа (n = 36)	2 группа (n = 42)	p
Сроки лечения, койко-день, Ме (IQR)* в ОАРИТ в стационаре	3,5 [2,0–7,5] 13,0 [9,0–17,0]	4,0 [2,0–7,5] 15,0 [9,0–17,5]	2,5 [2,0–4,5] 12,5 [8,5–14,0]	0,042 0,035
Проводимая заместительная почечная терапия, n (%)	3 (3,8%)	2 (5,6%)	1 (2,4%)	$\chi^2 = 0,528$ 0,593
Летальность, n (%)	5 (6,4%)	4 (11,1%)	1 (2,4%)	$\chi^2 = 2,463$ 0,175

Примечание: * Ме (IQR) – медиана, интерквартильный размах (Q1–Q3).

Заключение.

В исследовании пациентов с ОКСпСТ, подвергнутых фармакоинвазивной стратегии лечения, особый интерес представляла группа пациентов с МС. В данной группе ОПП развивалось в 5,7 раза чаще по сравнению с группой контроля. По данным мировой литературы, пациенты с ОКСпСТ и МС имеют высокий риск развития ОПП, факторами которого может быть повышение уровня ОХС, ТГ, а также увеличение ИТГ и ИМТ. ОПП среди пациентов с ОКСпСТ – грозное осложнение, приводящее к ухудшению прогноза основного заболевания и, как следствие, удлинению сроков лечения.

Выводы.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что у пациентов с ОКСпСТ при фармакоинвазивной стратегии лечения, при наличии сопутствующего МС, чаще наблюдались различные осложнения, среди которых ведущее место занимает ОПП. Снижение уровня СКФ и других показателей выделительной функции почек становились причиной тяжелых осложнений для пациентов с ОКСпСТ и МС, что способствовало ухудшению течения основного заболевания, удлинению сроков пребывания в стационаре и становилось причиной развития неблагоприятного исхода. Кроме того, у данной категории больных чаще встречались нарушения ритма сердца и развитие отека легких. При этом, по результатам коронарографии, эффективность реперфузии после ТЛТ не зависела от наличия или отсутствия МС.

Представленные данные подтверждают актуальность проблемы ОПП у пациентов с ОКСпСТ и сопутствующим МС и указывают на необходимость целенаправленных исследований в данном направлении.

Сведения о финансировании исследования и конфликте интересов. Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о вкладе каждого автора.

Коростелев А.С. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Потапов А.Ф. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Иванова А.А. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Худайназарова К.А. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Булатов А.В. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Анисимов С.С. – 5% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме

исследования).

Соответствие научной специальности.

Статья соответствует специальности 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

1. Алесян Б. Г., Бойцов С.А., Маношкина Е. М. и др. Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. Анализ результатов 2016-2020 года. Кардиология. 2021. 61 (12) : 4–15 <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879>.
2. Perkins G.D., Graesner J.T., Semeraro F., et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: executive summary. Resuscitation. 2021.161.1-60. doi:10.1016/j.resuscitation. 2021.02.003.
3. Кузьмина И.М., Мурадян Н.А., Пархоменко М.В. и др. Лечение больных инфарктом миокарда в современных условиях регионального сосудистого центра. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2022. 11 (2). 324–331. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-324-331>.
4. Терещенко А.С., Ускач Т.М., Кондратова Н.В. Фармакоинвазивный подход в лечении острого инфаркта миокарда: современное состояние вопроса. Российский кардиологический журнал 2021. 26. 44–53. doi:10.15829/1560-4071-2021-4452.
5. Izmaylova M.Y., Demidova T.Yu., Valentovich V.V., et al. Cardio-reno-Metabolic health: discussing the recommendations of the American Heart Association. FOCUS Endocrinology. 2024. 2 (5) : 35–45. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16.
6. Duan M., Zhao X., Li S., et al. Metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population: evidence from NHANES 2001–2018. Cardiovascular Diabetology. 2024. 23 (243).
7. Zhao C., Lin M., Yang Y. et al. Association between dietary inflammatory index and cardiovascular-kidney-metabolic syndrome risk: a cross-sectional study. Nutr J. 2025. 24 (1). 60. doi: 10.1186/s12937-025-01127-3.
8. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in Circulation. 2022. 145. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
9. Ndumele C.E., Rangaswami J., Chow S.L., et al. American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. Circulation. 2023. 148 (20). 1606–1635. <https://doi.org/10.1161/ CIR.0000000000001184>.
10. Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Иванова А.А. и др. Прогнозирование острого повреждения почек у пациентов с ишемической болезнью сердца при реваскуляризации миокарда шунтирующими методами. Якутский медицинский журнал. 2020. 2 (70). 21–24.
11. Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А. и др. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. 2012. Нефрология. 16 (1). 1–5. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-40-44>.
12. Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Иванова А.А. и др. Острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим метаболическим синдромом при шунтирующих операциях. Забайкальский медицинский вестник. 2019. 3. 29–35.
13. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. Crit. Care Med. 2010. 38. 438–444.
14. Мензоров М.В., Шутов А.М., Морозова И.В. и др. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании различных тромболитических препаратов. Ульяновский медико-биологический журнал 2013. 2. 7–12.
15. Wang C., Pei Y., Yun M.H., et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. Chinese Medical Journal. 2019. 132 (14). 1660–1665.

16. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J., et al. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. 3 (1). 261–262.
 17. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021. 42 (14). 1289–1367. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
 18. Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Иванова А.А. и др. Оценка влияния аторвастатина на функциональное состояние почек у больных с ИБС и сопутствующим метаболическим синдромом после шунтирующих операций на работающем сердце. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 2. 63–70.
 19. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2025. 30 (3): 6306 [doi.10.15829/1560-4071-2025-6306](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306).
 20. Kabiri A., Gharin P., Forouzannia S. et al. HEART versus GRACE Score in Predicting the Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome; a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2023 11(1). 59–71. doi: 10.22037/aaem.v11i1.2001. eCollection 2023.
 21. Antman E. M., Cohen M., Bernink P.J., et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000. 284 (7). 35–42. doi: 10.1001/jama.284.7.835.
 22. Brad H.R., Sharon G., Jonathan B., et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021. 100 (4) 753–779.
 23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. (Suppl). 2012. 2 (1). 138.
 24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney Int. (Suppl.). 2013 (3). 1–150.
 25. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology. 1941. 2. 281–4.
 26. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025. 30 (3). 207. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN IVJCUK.
 27. Ronco C. Continuous renal replacement therapy and extended indications. Seminars in Dialysis. 2021. 34 (6). 550–560.
 28. Tsigou E., V. Psallida C. Demponeras, et al. Role of new biomarkers: functional and structural damage. Crit. Care Res. Pract. 2013. 20(13). 154–156.
 29. Joannidis M., Druml W., Forni L.G., et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care. Medicine Intensive Care Med. 2018. 43. 730–749.
 30. Syun H.W., Lin C.L. Comparison of incidence of acute kidney injury, chronic kidney disease and end-stage renal disease between atrial fibrillation and atrial flutter: real-world evidences from a propensity score-matched national cohort analysis. Intern. Emerg. Med. 2019. 14 (7). P. 1113–1118.
 31. Ghionzoli N., Sciacaluga C., Mandoli G.E., et al. Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception. Heart Fail Rev. 2021. 26 (3). 487–496.
 32. Chuang C. Fluid Management in Acute Kidney Injury. Contrib. Nephrol. 2016. 187. 84–93.
 33. Chen X., Guo J., Mahmoud S. et al. Regulatory roles of SP-A and exosomes in pneumonia-induced acute lung and kidney injuries. Front Immunol. 2023. 15. 14–21.
- Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. и др. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. 12(2). 138–146. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146>.
34. Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Худайназарова К.А. и др. Острое повреждение почек у больных с инфарктом миокарда. Забайкальский медицинский вестник. 2024. 2. 11–19.

35. Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Иванова А.А. и др. Риск острого повреждения почек у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим метаболическим синдромом после шунтирующих операций на работающем. Якутский медицинский журнал. 2021. 1 (1). 25–29.

References:

1. Alekryan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., et al. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. *Cardiology*. 2021; 61 (12) : 4–15. In Russian.
2. Perkins G.D., Graesner J.T., Semeraro F., et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: executive summary. *Resuscitation*. 2021. 161. 1–60. doi:10.1016/j.resuscitation. 2021. 02. 003.
3. Kuzmina I.M., Muradyan N.A., Parkhomenko M.V., et al. Treatment of Patients with Myocardial Infarction in Modern Conditions of a Regional Vascular Center. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022. 11 (2). 324–331. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-324-331> In Russian.
4. Tereshchenko A.S., Uskach T.M., Kondratova N.V., et al. Pharmacoinvasive strategy in the treatment of acute myocardial infarction: current state-of-the-art. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (S2) : 4452. doi:10.15829/1560-4071-2021-4452. In Russian.
5. Измайлова М.Я., Демидова Т.Ю., Валентович В.В. и др. Кардио-рено-метаболическое здоровье: обсуждаем рекомендации Американской кардиологической ассоциации. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 2 (5) : 35–45. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16.
6. Duan M., Zhao X., Li S., et al. Metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population: evidence from NHANES 2001–2018. *Cardiovascular Diabetology*. 2024. 23 (243).
7. Zhao C., Lin M., Yang Y., et al. Association between dietary inflammatory index and cardiovascular-kidney-metabolic syndrome risk: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2025. 24 (1). 60. doi: 10.1186/s12937-025-01127-3.
8. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. published corrections appear in *Circulation*. 2022. 145. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
9. Ndumele C.E., Rangaswami J., Chow S.L., et al. American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023. 148. 20. 1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
10. Korostelev A.S., Potapov A.F., Ivanova A.A., et al. Risk of acute kidney injury in patients with ischemic heart disease and concomitant metabolic syndrome after on-pump coronary bypass grafting. *Yakut medical journal* 2020. 2 (70). 21–24. In Russian.
11. Menzorov M.V., SHutov A.M., Serov V.A., et al. Acute kidney injury of patients miocard infarction with elevation segment ST. *Nephrology*. 2012. 16 (1). 1–5. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-40-44>. In Russian.
12. Korostelev A.S., Potapov A.F., Ivanova A.A. Acute kidney injury in patients with coronary heart disease and the metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting «Transbaikalian Medical Bulletin» 2019. 3. 29–35. In Russian.
13. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit. Care Med*. 2010. 38. 438–444. In Russian.
14. Menzorov M.V., Shutov A.M., Morozova I.V., et al. Acute kidney injury at patients with ST-elevated myocardial infarction when using different thrombolytic agents. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2013. 2. 7–12. In Russian.
15. Wang C., Pei Y., Yun M.H. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Chinese Medical Journal*. 2019. 132 (14). 1660–1665.
16. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008. 3 (1). 261–262.

17. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021. 42 (14). 1289–1367. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
18. Korostelev A.S., Potapov A.F., Ivanova A.A., et al. Assessing the effect of atorvastatin on renal function in patients with CHD and concomitant metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting off-pump «Transbaikal Medical Bulletin» 2020. 2. 63–70. In Russian.
19. Russian Society of Cardiology (2024 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2025. 30 (3). 6306. doi.10.15829/1560-4071-2025-6306. In Russian.
20. Kabiri A., Gharin P., Forouzannia S., et al. HEART versus GRACE Score in Predicting the Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2023. 11 (1). 59–71. doi: 10.22037/aaem.v11i1.2001. eCollection 2023. In Russian.
21. Antman E.M., Cohen M., Bernink P. J. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000. 284 (7). 35–42. doi: 10.1001/jama.284.7.835.
22. Brad H.R., Sharon G., Jonathan B., et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021. 100 (4). 753–779.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. (Suppl.)*. 2012. 2 (1). 138.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney Int. (Suppl.)*. 2013 (3). 1–150.
25. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* – 1941. 2. 281–4.
26. Averkov O.V., Harutyunyan G.K., Duplyakov D.V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology.* 2025; 30 (3): 6306. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK. In Russian.
27. Ronco C. Continuous renal replacement therapy and extended indications. *Semin. Dial.* 2021. 34 (6). 550–560.
28. Tsigou E., Psallida V., Demponeras C., et al. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit. Care Res. Pract.* 2013. 20 (13). 154–156.
29. Joannidis M., Druml W., Forni L.G., et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care. *Medicine Intensive Care Med.* 2018. 43. 730–749.
30. Syun H.W., Lin C.L. Comparison of incidence of acute kidney injury, chronic kidney disease and end-stage renal disease between atrial fibrillation and atrial flutter: real-world evidences from a propensity score-matched national cohort analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2019. 14 (7). 1113–1118.
31. Ghionzoli N., Sciacaluga C., Mandoli G.E., et al. Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception. *Heart Fail Rev.* 2021. 26 (3). 487–496.
32. Chuang C. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Contrib. Nephrol.* – 2016. 187. 84–93
33. Chen X., Guo J., Mahmoud S. et al. Regulatory roles of SP-A and exosomes in pneumonia-induced acute lung and kidney injuries. *Front Immunol.* 2023. 15. 14.
34. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Efremovtseva M.A., et al. CARDIORENAL INTERACTION IN DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016. 12 (2). 138–146. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146. In Russian.
35. Korostelev A.S., Potapov A.F., Hudaynazarova K.A., et al. Acute kidney injury of patients with acute myocardial infarction. *Transbaikal Medical Bulletin* 2024. 2. 11–19. In Russian.
36. Korostelev A.S., Potapov A.F., Ivanova A.A. et al. Risk of acute kidney injury in patients with ischemic heart disease and concomitant metabolic syndrome after on-pump coronary bypass grafting. *Yakut medical journal* 2021. 1 (73). 25–29. In Russian.

Информация об авторах:

1. **Коростелев Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом скорой медицинской помощи, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: Korostelev1982@internet.ru, SPIN-код: 6954-8740;
2. **Потапов Александр Филиппович**, д.м.н., профессор кафедры Анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи, e-mail: potapov-paf@mail.ru;
3. **Иванова Альбина Аммосовна**, д.м.н., заведующая кафедрой Анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи, e-mail: iaa_60@mail.ru;
4. **Булатов Алквяд Валентинович**, к.м.н., директор Клинического центра, e-mail: alkviad06@mail.ru;
5. **Худайназарова Ксения Адихамжоновна**, аспирант кафедры внутренних болезней и общей врачебной практики (семейная медицина), e-mail: kseniiakh@mail.ru;
6. **Анисимов Сергей Степанович**, заведующий детской кардиореанимацией Педиатрического центра.

Author information:

1. **Korostelev A.S.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care e-mail: Korostelev1982@internet.ru, SPIN-код: 6954-8740;
2. **Potapov, A.F.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care with a course in Emergency Medical Care, e-mail: potapov-paf@mail.ru;
3. **Ivanova A.A.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care with a course in Emergency Medical Care, e-mail: iaa_60@mail.ru;
4. **Bulatov A.V.**, Candidate of Medical Sciences, Director of the Clinical Center, e-mail: alkviad06@mail.ru;
5. **Khudainazarova K.A.**, postgraduate student of the Department of Internal Diseases and General Practice (Family Medicine), e-mail: kseniiakh@mail.ru;
6. **Anisimov S.S.**, Head of the Children's Cardiac Intensive Care Unit, Pediatric Center.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

¹Лузина Е.В., ²Лазебник Л.Б., ¹Ларева Н.В., ¹Филиппова А.А., ³Богатикова Е.В.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА, ВОЗРАСТА И МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ, 127006,
Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4;

³Медицинский центр «Эталон мед», РФ, 672007, Россия, г. Чита, ул. Генерала Белика, 10а, пом. 2

Резюме.

Цель исследования – анализ результатов лечения *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) схемой первой линии с висмутом у жителей Забайкальского края в зависимости от пола, возраста и медицинской деятельности.

Материалы и методы. Проведена эрадикация *H. pylori* схемой первой линии (ингибитор протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин) и висмута трикалия дицитрат в рекомендованных дозах в течение 14 дней у 116 человек. Из них 82 женщины и 34 мужчин, 59 лиц в возрасте 20–50 лет и 57 человек – 51–65 лет, 52 субъекта – медицинские и 64 – немедицинские работники. Контроль эрадикации проведен через 6–8 недель после окончания лечения при исследовании антигена *H. pylori* в кале иммунохроматографическим анализом. Во время курса эрадикации анализировались нежелательные явления (НЯ).

Статистические методы: описательная статистика, χ^2 Пирсона, отношение шансов (био статистика).

Результаты. Эффективность эрадикации *H. pylori* в исследуемой группе составила 71,5%, у медицинских работников – 57,7%, у немедицинского персонала – 82,8% ($p = 0,003$). Более успешное лечение зарегистрировано у женщин в группе немедицинских работников (92,1%) в отличие от мужчин этой группы (69,2%, $p = 0,018$) и женщин-медиков (52,3%, $p < 0,001$). Немедицинские работники 20–50 лет демонстрировали лучшие результаты эрадикации – 93,3%, пациенты 51–65 лет этой же группы – 73,5% ($p = 0,037$), медики 20–50 лет – 58,6% ($p = 0,002$). В медицинской среде половых и возрастных различий получено не было. НЯ зарегистрированы у 64 человек (55,2%): у 35 (67,3%) медицинских и у 29 (45,3%) немедицинских работников. Мужчины-медики отмечали НЯ в 2,5 раза чаще, чем мужчины других отраслей ($p = 0,009$).

Заключение. Вероятность успешной эрадикации *H. pylori* выше у женщин младше 50 лет, не имеющих отношения к медицинской деятельности. У медицинских работников уничтожение *H. pylori* происходит существенно реже без половых и возрастных различий при более высокой частоте НЯ, особенно у мужчин.

Ключевые слова: внутренние болезни, *Helicobacter pylori*, лечение, пол, возраст, медицинские работники

¹Luzina E.V., ²Lazebnik L.B., ¹Lareva N.V., ¹Filippova A.A., ³Bogatikova E.V.THE ROLE OF GENDER, AGE AND MEDICAL ACTIVITIES IN THE EFFECTIVENESS OF
HELICOBACTER PYLORI ERADICATION¹Chita State Medical Academy, 39A Gorky St., Chita, Russia, 672000, ;²Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia, 4 Dolgorukovskaya St.,
Moscow, Russia, 127006;³ETALON MED Medical Center, 10A/2 General Belik St., Chita, Russia 972007**Summary.**

The aim of the research. Analysis of the results of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) treatment with the first-line regimen and bismuth in residents of the Transbaikal region depending on gender, age and medical activity.

Materials and methods. *H. pylori* eradication was performed using a first-line regimen (proton pump inhibitor, clarithromycin, amoxicillin) and bismuth tripotassium dicitrate at recommended doses for 14 days in 116 people. Of these, 82 were women and 34 were men, 59 were aged 20–50 years and 57 were aged 51–65 years, 52 were medical staff and 64 were non-medical. Eradication control was performed 6–8 weeks after treatment with *H. pylori* antigen in feces using immunochromatographic analysis. During treatment, adverse events (AE) were analyzed.

Statistical methods: descriptive statistics, χ^2 -test, odds ratio (OR) (biostatistics).

Results. The efficiency of *H. pylori* eradication in the study group was 71,5%, among medical staff – 57,7%, among non-medical – 82,8% ($p = 0,003$). More successful treatment was observed among female non-medical (92,1%), in contrast to male non-medical (69,2%, $p = 0,018$) and female medical staff (52,3%, $p < 0,001$).

Non-medical aged 20–50 demonstrated the best eradication results – 93,3%, patients aged 51–65 non-medical – 73,5% ($p = 0,037$), medical staff aged 20–50 – 58,6% ($p = 0,002$). There were no gender or age differences in the group of medical staff. AE were registered in 64 people (55,2%): 35 (67,3%) medical staff and 29 (45,3%) non-medical. AE were 2,5 times more common in male medical staff than in men in other specialties ($p = 0,009$).

Conclusion. Probability of *H. pylori* eradication is higher in women under 50 years of age who are not medically active. *H. pylori* eradication is less common in medical staff with-out gender or age differences, with a higher incidence of AE, especially in men.

Keywords: internal medicine, *Helicobacter pylori*, treatment, gender, age, medical staff

Введение. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из наиболее распространенных у человека и ассоциирована с развитием хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка, MALT-лимфомы [1]. Уничтожение бактерии является необходимым условием лечения этих заболеваний и профилактики тяжелых осложнений. Для эрадикации используются несколько режимов. В качестве схемы первой линии рекомендуется комбинация ингибитора протонной помпы (ИПП), кларитромицина и амоксициллина, усиленная висмута трикалия дигидратом (ВТД) [2]. Однако лечение не всегда приводит к успеху, который зависит от многих факторов. Отмечается рост устойчивости микроорганизма к антибиотикам, в частности к кларитромицину. В мире резистентность к этому антибактериальному препарату отличается в разных странах и регионах, но в целом оценивается на уровне 21,4% [3]. В Российской Федерации, по данным И. В. Маева и соавт. (2020), этот показатель составляет 11,85% [4]. Большая роль для успеха отводится приверженности режиму терапии, генетическим особенностям организма, профессиональной деятельности. Например, крайне плохие результаты эрадикации отмечены у медицинских работников. По данным Д. С. Бордина и соавт. (2018), в этой профессиональной среде эффективное лечение регистрировалось только в 51,6% случаев [5]. Опубликованы работы, свидетельствующие о более низком уровне эффективности антихеликобактерной терапии у лиц старших возрастных групп [6]. Этот факт может быть связан как с формированием резистентности, так и с особенностями метаболизма лекарственных препаратов в

пожилом возрасте, так же как и у лиц разного пола [7].

Цель исследования – анализ эффективности эрадикации *H. pylori* схемой первой линии с висмутом у жителей Забайкальского края в зависимости от пола, возраста и медицинской деятельности.

Материалы и методы. Эрадикация инфекции *H. pylori* была проведена у 116 человек, у 82 женщин и 34 мужчин, из них 59 лиц были в возрасте 20–50 лет и 57 – в возрасте 51–65 лет. Медицинские работники составили 52 субъекта и лица, не имеющие отношения к медицинской деятельности (немедицинские работники), – 64 человека. Лечение проводилось схемой первой линии, которая включала ИПП в стандартной или удвоенной дозе дважды в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1 000 мг 2 раза в день и ВТД 240 мг 2 раза в день. Продолжительность лечения составила 14 дней. Эффективность оценивалась через 6–8 недель после окончания лечения при исследовании антигена *H. pylori* в кале методом иммунохроматографического анализа. Во время курса эрадикации анализировались нежелательные явления (НЯ).

Анализ эффективности и переносимости терапии проводился в целом в исследуемой группе в зависимости от пола, возраста и причастности к медицинской деятельности.

Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол № 131 от 17.04.2025). От всех участников исследования было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения.

В описательной статистике для качественных признаков использовались абсолютные значения и процентные частоты. Для сравнения качественных признаков применялся χ^2 Пирсона. Для оценки рисков рассчитывались отношения шансов (ОШ) с доверительными интервалами (программное обеспечение Биостатистика).

Результаты. Эффективность эрадикации *H. pylori* в исследуемой группе составила 71,5%. Результаты лечения не отличались у лиц разных возрастов ($p = 0,252$), у мужчин и женщин ($p = 0,762$). Отмечена только некоторая тенденция к более успешному уничтожению бактерии у лиц молодого возраста. Однако анализ эффективности терапии в зависимости от принадлежности к медицинской деятельности продемонстрировал более высокий уровень эрадикации у немедицинских работников. В этой группе успех был отмечен в 82,8% случаев, а среди медицинских работников на 25% ниже ($p = 0,003$) (рис. 1).

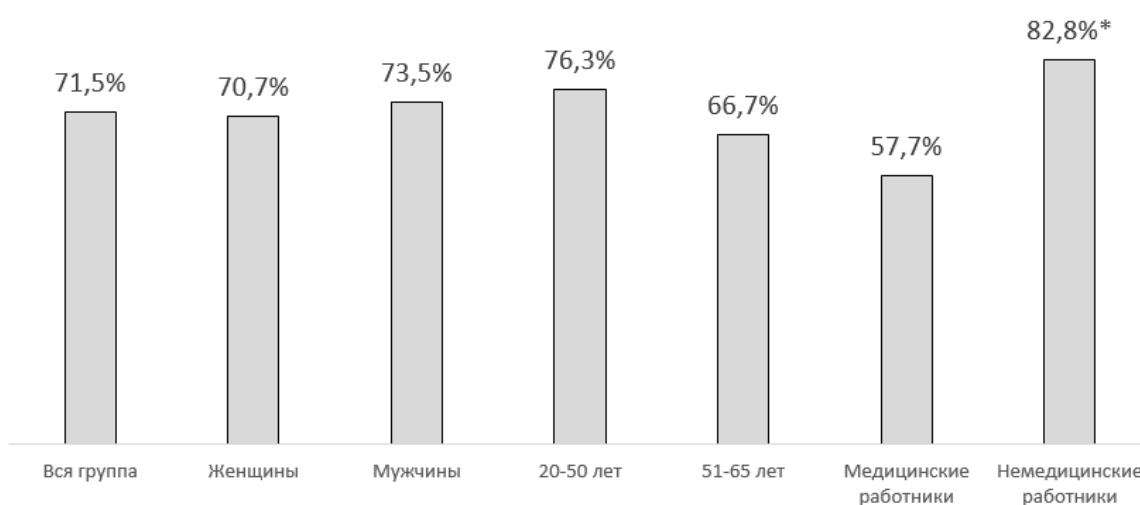


Рисунок 1. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* схемой 1 линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, в исследуемой группе ($n = 116$) в зависимости от пола, возраста и принадлежности к медицинской деятельности (примечание: * - разница между группой медицинских и немедицинских работников, $p = 0,003$)

В профессиональной медицинской среде низкие показатели уничтожения *H. pylori* регистрировались независимо от гендерной принадлежности и возраста. Отмечены несущественно лучшие результаты у мужчин-медиков (рис. 2). Среди лиц, не имеющих отношения к медицинской деятельности, имели место значимые половые и возрастные различия в эффективности эрадикации. У женщин этой группы

исходы терапии оказалась на 22,9% лучше, чем у мужчин ($p = 0,018$), и на 39,8% лучше по сравнению с медиками женского пола ($p < 0,001$) (рис. 2). Такая же тенденция наблюдалась и при анализе успешности терапии в зависимости от возраста. У лиц 20–50 лет эффективное лечение зарегистрировано в 93,3% случаев, у старшего поколения – на 19,8% реже ($p = 0,037$), а у молодых медицинских работников этот показатель оказался хуже на 34,7% ($p = 0,002$) (рис.2).

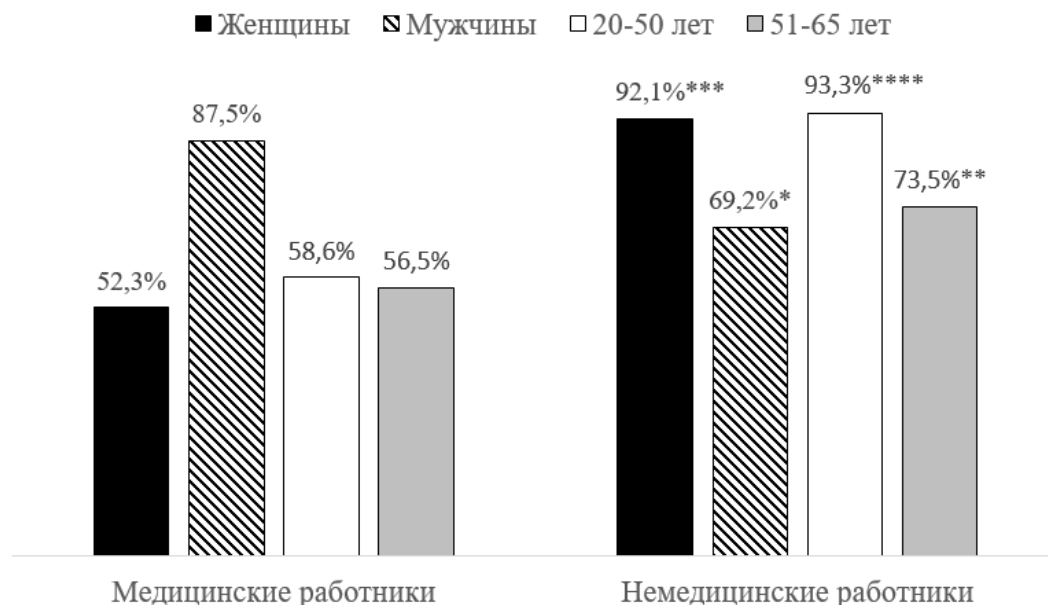


Рисунок 2. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании схемы 1 линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, у медицинских и немедицинских работников в зависимости от пола и возраста

(примечание: * - разница в когорте немедицинских работников между мужчинами и женщинами, $p = 0,018$; ** - разница в когорте немедицинских работников между разными возрастными группами, $p = 0,037$; *** - разница между женщинами медицинскими и немедицинскими работниками, $p < 0,001$; **** - разница между лицами 20–50 лет медицинскими и немедицинскими работниками, $p = 0,002$)

Анализ вероятности более эффективной эрадикации *H. pylori* показал увеличение шансов в 3,5 раза у лиц, не имеющих отношения к медицинской профессии, по сравнению с медицинским сообществом. Женщины-немедицинские работники имели более высокую возможность успеха терапии: в 5,1 раз по сравнению с мужчинами этой же группы и в 10,6 раз по сравнению с женщинами-медиками. Шансы уничтожения бактерии у лиц младше 50 лет оказались в 5,0 раз выше, чем у старшего поколения среди участников, не имеющих отношения к медицинской профессии, и 9,8 раз выше, чем у молодых медиков (табл. 1).

Таблица 1

Вероятность успеха при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* схемой 1 линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, в зависимости от пола, возраста и причастности к медицинской деятельности

Группы сравнения		ОШ	ДИ	p
Немедицинские работники (вся группа)	Медицинские работники (вся группа)	3,533	1,509–8,276	0,003
Немедицинские работники (женщины)	Медицинские работники (женщины)	10,652	2,848–39,843	<0,001
	Немедицинские работники (мужчины)	5,185	1,224–21,964	0,018
	Медицинские работники (вся группа)	8,556	2,329–31,429	<0,001
Немедицинские работники (20–50 лет)	Медицинские работники (20–50 лет)	9,882	1,968–49,624	0,002
	Немедицинские работники (51–65 лет)	5,04	0,993–25,579	0,037

На фоне антихеликобактерного лечения у 64 человек (55,2%) были зарегистрированы НЯ. Среди этих лиц преобладали медицинские работники. Только 45,3% субъектов, не имеющих отношения к медицинской профессии, указывали на развитие НЯ ($p = 0,018$). Разница была получена в основном

между мужчинами разных профессиональных групп. Мужчины-медики отмечали НЯ в 2,5 раза чаще, чем мужчины других отраслей ($p = 0,009$). Общая частота НЯ была сопоставима среди лиц младше и старше 50 лет (54,2% и 56,1%, $p = 0,837$) (табл. 2).

Таблица 2

Количество лиц с нежелательными явлениями на фоне антихеликобактерного лечения схемой 1 линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, в зависимости от пола, возраста и профессиональной принадлежности

	Вся группа		Медицинские работники		Немедицинские работники		p
	всего, абс.	лица с НЯ, абс. (%)	всего, абс.	лица с НЯ, абс. (%)	всего, абс.	лица с НЯ, абс. (%)	
Женщины	82	48 (58,5%)	44	28 (63,6%)	38	20 (52,6%)	0,314
Мужчины	34	16 (47,1%)	8	7 (87,5%)	26	9 (34,6%)	0,009
p		0,258		0,186		0,156	
20–50 лет	59	32 (54,2%)	29	19 (65,5%)	30	13 (43,3%)	0,088
51–65 лет	57	32 (56,1%)	23	16 (69,5%)	34	16 (47,1%)	0,093
p		0,837		0,758		0,766	
Всего:	116	64 (55,2%)	52	35 (67,3%)	64	29 (45,3%)	0,018

В структуре НЯ преобладали горечь во рту (30,2%), тошнота (18,9%) и абдоминальные боли (14,6%). На эти симптомы в одинаковой степени указывали мужчины и женщины, лица младше и старше 50 лет, медицинские и немедицинские работники ($p > 0,05$). Несущественно чаще тошноту и горечь во рту отмечали женщины и участники старшей возрастной группы. У молодых людей преобладали жалобы на вздутие живота (8,5%, $p = 0,025$) (табл. 3).

Таблица 3

Нежелательные явления, развившиеся при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* схемой 1 линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, у всех участников исследования в зависимости от пола и возраста

Симптомы	Всего (n=116), абс. (%)	Женщины (n=82), абс. (%)	Мужчины (n=34), абс. (%)	p	20-50 лет (n=59), абс. (%)	51-65 лет (n=57), абс. (%)	p
Горечь во рту	35 (30,2%)	28 (34,1%)	7 (20,6%)	0,148	16 (27,1%)	19 (33,3%)	0,466
Тошнота	22 (18,9%)	19 (23,2%)	3 (8,8%)	0,073	9 (15,2%)	13 (22,8%)	0,3
Абдоминальные боли	17 (14,6%)	13 (15,8%)	4 (11,7%)	0,571	9 (15,2%)	8 (14,0%)	0,853
Диарея	10 (8,6%)	5 (6,1%)	5 (14,7%)	0,133	4 (6,8%)	6 (10,5%)	0,473
Сухость во рту	11 (9,5%)	8 (9,7%)	3 (8,8%)	0,876	7 (11,9%)	4 (7,0%)	0,374
Вздутие живота	5 (4,3%)	3 (3,7%)	2 (5,9%)	0,592	5 (8,5%)		0,025
Головные боли	2 (1,7%)	2 (2,4%)		0,359	2 (3,4%)		0,161
Крапивница	3 (2,6%)	2 (2,4%)	1 (2,9%)	0,877		3 (5,3%)	0,075
Кожный зуд	2 (1,7%)	2 (2,4%)		0,359	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,981
Запор	2 (1,7%)	1 (1,2%)	1 (2,9%)	0,517	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,981

Представители медицинских специальностей чаще жаловались на сухость во рту как в возрасте 20–50 лет (20,7%), так и в возрасте 51–65 лет (17,4%), как женщины (15,9%), так и мужчины (37,5%) по сравнению с немедицинским сообществом ($p < 0,05$) (табл. 4, 5).

Таблица 4

Нежелательные явления, развившиеся при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* схемой 1 линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, у женщин и мужчин в зависимости от принадлежности к медицинской деятельности

Симптомы	Женщины, n = 82		p	Мужчины, n = 34		p
	Медицинские работники, n = 44	Немедицинские работники, n = 38		Медицинские работники, n = 8	Немедицинские работники, n = 26	
Горечь во рту	16 (36,4%)	12 (31,6%)	0,649	2 (25%)	5 (19,2%)	0,725
Тошнота	13 (29,5%)	6 (15,8%)	0,141	1 (12,5%)	2 (7,7%)	0,676
Абдоминальные боли	7 (15,9%)	6 (15,8%)	0,989	2 (25%)	2 (7,7%)	0,184
Диарея	2 (4,5%)	3 (7,9%)	0,528	1 (12,5%)	4 (15,4%)	0,841
Сухость во рту	7 (15,9%)	1 (2,6%)	0,044	3 (37,5%)		0,002
Вздутие живота	3 (6,8%)		0,102	1 (12,5%)	1 (3,8%)	0,363
Головные боли	1 (2,3%)	1 (2,6%)	0,917			
Крапивница	1 (2,3%)	1 (2,6%)	0,917		1 (3,8%)	0,574
Кожный зуд	2 (4,5%)		0,184			
Запор	1 (2,3%)		0,35	1 (12,5%)		0,068

Таблица 5

Нежелательные явления, развившиеся при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* схемой 1 линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, у лиц младше и старше 50 лет в зависимости от принадлежности к медицинской деятельности

Симптомы	Лица 20–50 лет, n = 59		p	Лица 51–65 лет, n = 57		p
	Медицинские работники, n = 29	Немедицинские работники, n = 30		Медицинские работники, n = 23	Немедицинские работники, n = 34	
Горечь во рту	10 (34,5%)	6 (20%)	0,211	8 (34,8%)	11 (32,3%)	0,849
Тошнота	7 (24,1%)	2 (6,7%)	0,063	7 (30,4%)	6 (17,6%)	0,259
Абдоминальные боли	4 (13,8%)	5 (16,7%)	0,759	5 (21,7%)	3 (8,8%)	0,169
Диарея	1 (3,4%)	3 (10%)	0,317	2 (8,7%)	4 (11,7%)	0,712
Сухость во рту	6 (20,7%)	1 (3,3%)	0,04	4 (17,4%)		0,012
Вздутие живота	4 (13,8%)	1 (3,3%)	0,15			
Головные боли	1 (3,4%)	1 (3,3%)	0,981			
Крапивница				1 (4,3%)	2 (5,9%)	0,8
Кожный зуд	1 (3,4%)		0,305	1 (4,3%)		0,22
Запор	1 (3,4%)		0,305	1 (4,3%)		0,22

Обсуждение. Эрадикация инфекции *H. pylori* в настоящее время представляет определенные трудности прежде всего из-за растущей резистентности бактерии к антибиотикам. Тем не менее, основной схемой лечения остается терапия на основе ИПП, кларитромицина и амоксициллина [8]. По данным европейского регистра Hp-EuReg, в европейских странах эффективность такой терапии составляет 81,5%, а при добавлении ВТД – более 90%. [9]. В нашем исследовании с участием 116 жителей Забайкальского края эффективность тройной схемы, усиленной ВТД оказалась только 71,5% по протоколу «намерения лечить». На результаты лечения могут влиять многие факторы, в том числе обсуждается влияние пола и возраста. В регистре Hp-EuReg приводятся данные о лучшей эффективности стандартной терапии первой линии у пациентов старше 60 лет (90%) по сравнению с молодыми (88%, $p < 0,05$) [10]. М. Kusunoki et al. (2019) оценивали результаты лечения режима первой линии с вонопразаном. У лиц младше 39 лет эрадикация оказалась значительно ниже, чем у пациентов в возрасте 40–49 ($p = 0,012$), 50–59 ($p = 0,003$) и 60–69 ($p = 0,009$) лет [11]. В работе Y. Tang et al. (2020)

с участием 264 пациентов также продемонстрирована лучшая эффективность классической терапии 1 линии у лиц старшей возрастной группы: 54,7% – у пациентов младше 40 лет, 85,7% – в возрасте 40 лет и старше ($p = 0,002$), а у лиц старше 60 лет – 100% [12]. Ретроспективное исследование N. Yokota et al. (2019) с включением 369 пациентов свидетельствовало, что группа среднего возраста (50–69 лет) была ассоциирована с успешной эрадикационной терапией по сравнению с группой молодых людей (30–49 лет), а пожилой возраст (>70 лет) был связан с неэффективностью эрадикации по сравнению с группой среднего возраста [13]. Данные T-L. Ma et al. (2023) показали сопоставимые результаты при использовании 7-дневной комбинированной квадротерапии без висмута: 93,1% (95% ДИ: 83,3–98,1) успешного лечения у лиц старше 65 лет и 84,0% (95% ДИ: 79,7–87,7) – младше этого возраста ($p = 0,070$) [14]. Одной из возможных причин такой разницы предлагается факт более раннего применения кларитромицина молодыми людьми и формирования у них более высокой резистентности, что может снижать частоту эрадикации [15]. Однако P. González-Normazabal et al. (2021) не обнаружили зависимости формирования резистентности к кларитромицину от возраста при обследовании 143 чилийских пациентов ($p = 0,054$) [16]. Вместе с тем, группа исследователей под руководством Н. Mori (2019) у пожилых пациентов фиксировала более низкие показатели эрадикации при схемах первой и второй линии [6].

В нашем исследовании получены подобные результаты, но только в когорте пациентов, не имеющих отношения к медицинской деятельности. Успех эрадикации чаще был достигнут в более молодой группе: 93,3% у лиц 20–50 лет и только 73,5% у субъектов старше 50 лет ($p = 0,037$).

Возможно, такой эффект связан с изменением биотрансформации лекарственных препаратов у лиц более старшего возраста за счет угнетения активности ферментов цитохрома P450, в частности CYP3A4 [7]. Субстратами для этого фермента являются ИПП и кларитромицин. При совместном применении концентрация этих лекарственных средств увеличивается. Однако возрастные изменения активности CYP3A4, вероятно, могут снижать фармакологическое действие препаратов. Безусловно, эта гипотеза требует подтверждения. Пациенты старшей возрастной группы чаще имеют сопутствующую патологию и принимают лекарственные средства для лечения этих заболеваний, что также может играть определенную роль в снижении результатов эрадикации [10]. Так, И.В. Маев и соавт. (2022) при анализе эффективности антихеликобактерного лечения у пациентов с сахарным диабетом второго типа получили более низкий показатель – 68,89% («намерение лечить») и 74,70% («по протоколу») по сравнению с лицами без диабета – 83,33% и 88,23% соответственно [17]. Еще одна работа, в которой получены более низкие показатели искоренения *H. pylori* в старшей возрастной группе, это исследование Y. Qiao et al. (2024). При анализе «намерения лечить» и «по протоколу» эффективность составила 78,38% и 82,27% соответственно. Однако эти данные были получены в когорте женщин. У мужчин успешная эрадикация оказалась выше – 87,25% и 89,39% ($p < 0,05$) [18]. Этот результат может зависеть от формирования резистентности. Например, A.M. Morilla et al. (2019) обнаружили у женщин более высокую устойчивость к кларитромицину (24%) по сравнению с мужчинами (15%, $p = 0,0002$) [19].

В нашем исследовании незначительно лучшие показатели эрадикации были получены в мужской популяции только у медиков (87,5% против 52,3%, $p = 0,064$). А в группе немедицинских работников лидерами успешного лечения оказались женщины, у которых уничтожение бактерии было достигнуто в 92,1% случаев ($p = 0,018$). Можно объяснить этот факт половыми особенностями метаболизма лекарственных средств. У женщин интенсивность биотрансформации лекарственных препаратов – субстратов изофермента цитохрома P450 (CYP3A4) выше в среднем в 1,4 раза, но 2,4 раза ниже содержание белка-переносчика – Р-гликопротеина. Это приводит к тому, что концентрация лекарственных средств и их метаболитов повышается в крови у женщин и может оказывать более выраженное терапевтическое или нежелательное действие. К препаратам, которые метаболизируются одновременно CYP3A4 и Р-гликопротеином, также относятся ИПП и кларитромицин [7]. В то же время кларитромицин является ингибитором активности Р-гликопротеина и оказывает дополнительное угнетающее влияние на транспортер в слизистой оболочке кишечника [20].

Однако явные половые и возрастные различия в частоте успешной эрадикации были получены

только в группе немедицинских работников. У медиков такой разницы не регистрировалось. Наоборот, как женщины, так и лица младше 50 лет из этой группы демонстрировали заметно худший результат лечения по сравнению с немедицинским сообществом: 52,3% против 92,1% ($p < 0,001$) в женской популяции и 58,6% против 93,3% ($p = 0,002$) в группе 20–50 лет. Подобные неудовлетворительные показатели эрадикации в медицинской среде были получены в эпидемиологическом исследовании 2017 года, в котором приняли участие 1 154 врачей из 14 регионов Российской Федерации. Исследование продемонстрировало, что из 619 инфицированных докторов курс антихеликобактерной терапии провели только 117 человек (18,9%) и эффективность составила лишь 69,2% [21].

Наряду с низкой эффективностью лечения медицинские работники чаще отмечали наличие НЯ ($p = 0,018$), при этом самая большая разница регистрировалась в мужской популяции: 87,5% против 34,6% у мужчин – немедицинских работников ($p = 0,009$). Однако преобладания развития НЯ у мужчин или женщин, в младшей или старшей возрастной группе получено не было. Хотя данные европейского регистра Hp-EuReg свидетельствовали о более низкой частоте побочных эффектов у пожилых пациентов [10]. Отмечено, что в старшей возрастной группе лечение, направленное на эрадикацию *H. pylori*, вызывало лишь незначительные и кратковременные НЯ и не повышало риск заражения *Clostridium difficile* [22]. Симптомы, развившиеся на фоне тройной терапии с висмутом, в нашем исследовании не отличались от данных других авторов [23].

Заключение. Выявлены различия в эффективности эрадикации *H. pylori* в зависимости от причастности к медицинской деятельности. У лиц, не имеющих отношения к медицинской профессии, эффективность антихеликобактерной терапии оказалась выше, чем в медицинском сообществе, превысила минимальный допустимый уровень и составила 82,8%. Лучшие результаты продемонстрировали женщины и лица младше 50 лет.

У медицинских работников уничтожение *H. pylori* происходило существенно реже при более высокой частоте НЯ. Половых и возрастных преимуществ обнаружено не было.

Наиболее высокая вероятность успешной эрадикации *H. pylori* оказалась у женщин младше 50 лет, не имеющих отношения к медицинской деятельности.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Лузина Е.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Лазебник Л.Б. – 15% (утверждение концепции исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ларева Н.В. – 15% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Филиппова А.А. – 15% (анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Богатикова Е.В. – 15% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о соответствии научной специальности.

Материал соответствует научной специальности:

3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки).

Список литературы

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas Th., et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022. gutjnl-2022-327745. DOI 10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. Лазебник Л.Б., Дехнич Н.Н., Ситкин С.И. и соавт. Helicobacter pylori, хеликобактериоз и

- ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей). Руководство для врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. (12). 49–145. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145.
3. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S., et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. Gut 2021. 70 (10). 1815–1822. DOI 10.1136/gutjnl-2021-324032.
 4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и соавт. Резистентность Helicobacter pylori к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармакотерапия. 2020. 16 (30). 16–22. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22.
 5. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., и соавт. Распространенность Helicobacter pylori среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины. 2018. 46 (1). 40–49. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
 6. Mori H., Suzuki H., Omata F. et al. Current status of first- and second-line Helicobacter pylori eradication therapy in the metropolitan area: a multicenter study with a large number of patients. Therap Adv Gastroenterol. 2019. 12. 1756284819858511. DOI 10.1177/1756284819858511.
 7. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М. ГЭОТАР-Медиа. 2008. 304 с.
 8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению H. pylori у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. 32 (6). 72–93. DOI 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93.
 9. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European Registry on management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. Gut. 2021. 70 (1). 40–54. DOI 10.1136/gutjnl-2020-321372.
 10. Jonaitis P., Nyssen O.P., Saracino I.M., et al. Comparison of the management of Helicobacter pylori infection between the older and younger European populations. Sci Rep. 2023. 13 (1). 17235. DOI 10.1038/s41598-023-43287-4.
 11. Kusunoki M., Yuki M., Ishitobi H., et al. Effect of Age on Effectiveness of Vonoprazan in Triple Therapy for Helicobacter pylori. Intern Med. 2019. 58 (11). 1549–1555. DOI 10.2169/internalmedicine.2233-18.
 12. Tang Y., Tang G., Pan L., et al. Clinical factors associated with initial Helicobacter pylori eradication therapy: a retrospective study in China. Sci. Rep. 2020. 10. 15403. DOI 10.1038/s41598-020-72400-0.
 13. Yokota N., Ae R., Amenomori M., et al. Clinical background factors affecting outcomes of Helicobacter pylori eradication therapy in primary care. J Gen Fam Med. 2019. 20 (4). 139–145. DOI 10.1002/jgf2.245.
 14. Ma T-L., Tai W-Ch., Loke S-S., et al. Efficacy and Safety of 7-Day Non-Bismuth Concomitant Quadruple Therapy for First-Line Helicobacter pylori Eradication in the Elderly. Drugs Aging. 2023. 40 (1). 71–79. DOI 10.1007/s40266-022-00990-7.
 15. Huang T-T., Cao Y-X., Cao L. Novel therapeutic regimens against Helicobacter pylori: an updated systematic review. Front Microbiol. 2024. 15. 1418129. DOI 10.3389/fmicb.2024.1418129.
 16. González-Hormazábal P., Arenas A., Serrano C. et al. Prevalence of Helicobacter pylori Antimicrobial Resistance Among Chilean Patients. Arch Med Res. 2021. 52 (5). 529–534. DOI 10.1016/j.arcmed.2021.01.011.
 17. Маев И.В., Мкртумян А.М., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии при инфекции Helicobacter pylori у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2022. 94 (2). 209–215. DOI 10.26442/00403660.2022.02.201372.

18. Qiao Y., Zhou Y., Zhao L., et al. Sex differences in *Helicobacter pylori* infection and recurrence rate among 81,754 Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2024. 24 (1). 305. DOI 10.1186/s12876-024-03404-7.
19. Morilla A.M., Álvarez-Argüelles M.E., Duque J.M., et al. Primary antimicrobial resistance rates and prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the north of Spain. A 13-year retrospective study. *Gastroenterol Hepatol.* 2019. S0210-5705(19)30129-3. DOI 10.1016/j.gastrohep.2019.05.002.
20. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В., Титов Д.С. Структура, функции гликопротеина-Р и его значение для рациональной фармакотерапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014. 12 (2). 3–11.
21. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. 148 (12). 20–24.
22. Jonaitis P., Kupcinskas J., Gisbert J.P., Jonaitis L. *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in Older Patients. *Drugs Aging.* 2024. 41 (2). 141–151. DOI 10.1007/s40266-023-01090-w.
23. Велиев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н., и соавт. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив.* 2019. 91 (8). 28–33. DOI 10.26442/00403660.2019.08.000382.

References

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas Th., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022. gutjnl-2022-327745. DOI 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- Lazebnik L.B., Dekhnich N.N., Sitkin S.I., et al. *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children) A Clinical Guide for Physicians. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024. (12). 49–145. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145. in Russian.
3. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S., et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* 2021. 70 (10). 1815–1822. DOI 10.1136/gutjnl-2021-324032.
4. Mayev I.V., Andreyev D.N., Bordin D.S. *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. *Эффективная фармакотерапия.* 2020. 16 (30). 16–22. in Russian. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22.
5. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhiyskiy V.I., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Алманах клинической медицины.* 2018. 46 (1). 40–49. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49. in Russian.
6. Mori H., Suzuki H., Omata F. et al. Current status of first- and second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in the metropolitan area: a multicenter study with a large number of patients. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019. 12. 1756284819858511. DOI 10.1177/1756284819858511.
7. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. Metabolism of drugs. *The Scientific Foundations of Personalized Medicine: A Guide for Physicians.* M. GEOTAR-Media. 2008. 304 p. in Russian.
8. Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2022. 32 (6). 72–93. in Russian. DOI 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93.
9. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European Registry on management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.*

2021. 70(1). 40-54. DOI 10.1136/gutjnl-2020-321372.
- Jonaitis P., Nyssen O.P., Saracino I.M., et al. Comparison of the management of *Helicobacter pylori* infection between the older and younger European populations. *Sci Rep.* 2023. 1 (1). 17235. DOI 10.1038/s41598-023-43287-4. In Russian.
10. Kusunoki M., Yuki M., Ishitobi H., et al. Effect of Age on Effectiveness of Vonoprazan in Triple Therapy for *Helicobacter pylori*. *Intern Med.* 2019. 58 (11). 1549–1555. DOI 10.2169/internalmedicine.2233-18.
11. Tang Y., Tang G., Pan L., et al. Clinical factors associated with initial *Helicobacter pylori* eradication therapy: a retrospective study in China. *Sci. Rep.* 2020. 10. 15403. DOI 10.1038/s41598-020-72400-0.
12. Yokota N., Ae R., Amenomori M., et al. Clinical background factors affecting outcomes of *Helicobacter pylori* eradication therapy in primary care. *J Gen Fam Med.* 2019. 20 (4). 139-145. DOI 10.1002/jgf2.245.
13. Ma T-L., Tai W-Ch., Loke S-S., et al. Efficacy and Safety of 7-Day Non-Bismuth Concomitant Quadruple Therapy for First-Line *Helicobacter pylori* Eradication in the Elderly. *Drugs Aging.* 2023. 40 (1). 71–79. DOI 10.1007/s40266-022-00990-7.
14. Huang T-T., Cao Y-X., Cao L. Novel therapeutic regimens against *Helicobacter pylori*: an updated systematic review. *Front Microbiol.* 2024. 15. 1418129. DOI 10.3389/fmicb.2024.1418129.
15. González-Hormazábal P., Arenas A., Serrano C., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance Among Chilean Patients. *Arch Med Res.* 2021. 52 (5). 529–534. DOI 10.1016/j.arcmed.2021.01.011.
16. Mayev I.V., Mkrtumyan A.M., Bektemirova L.G., Andreyev D.N., Dicheva D.T. The effectiveness of eradication therapy of the 1st line of *Helicobacter pylori* infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022. 94 (2). 209–215. In Russian. DOI 10.26442/00403660.2022.2.201372.
17. Qiao Y., Zhou Y., Zhao L., et al. Sex differences in *Helicobacter pylori* infection and recurrence rate among 81,754 Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2024. 24 (1). 305. DOI 10.1186/s12876-024-03404-7.
- Morilla A.M., Álvarez-Argüelles M.E., Duque J.M., et al. Primary antimicrobial resistance rates and prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the north of Spain. A 13-year retrospective study. *Gastroenterol Hepatol.* 2019. S0210-5705(19)30129-3. DOI 10.1016/j.gastrohep.2019.05.002. In Russian.
- Yakusheva E.N., Shchul'kin A.V., Popova N.M., Chernykh I.V., Titov D.S. Structure, functions of P-glycoprotein and its role in rational pharmacotherapy. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* 2014. 12 (2). 3–11. In Russian.
18. Bakulina N.V., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017. 148 (12). 20–24. In Russian.
19. Jonaitis P., Kupcinskas J., Gisbert J.P., Jonaitis L. *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in Older Patients. *Drugs Aging.* 2024. 41 (2). 141–151. DOI 10.1007/s40266-023-01090-w.
20. Veliev A.M., Maev I.V., Andreev D.N. et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with *Helicobacter pylori* - associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019. 91 (8). 28–33. DOI 10.26442/00403660.2019.08.000382. in Russian.

Сведения об авторах:

- Лузина Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования, председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов, e-mail: el.luz@list.ru, ORCID: 0000-0002-8282-3056; eLibrary SPIN: 6748-9361;
- Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и профилактической медицины; президент Научного общества гастроэнтерологов России; вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, e-mail: leonid.borisl@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8736-5851; Scopus Author ID: 7005446863;

3. **Ларёва Наталья Викторовна**, д.м.н., профессор, исполняющая обязанности ректора, проректор по научной и международной работе, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского регионального отделения РНМОТ, e-mail: larevanv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9498-9216; eLibrary SPIN: 1228-6205;
4. **Филиппова Анна Анатольевна**, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования, e-mail: zuevaaa@yandex.ru, ORCID: 0009-0001-5773-0720; eLibrary SPIN: 1450-6422;
5. **Богатикова Евгения Викторовна**, врач-гастроэнтеролог. e-mail: bogatikova_evgenia@list.ru, ORCID: 0009-0001-0990-4351.

Author information:

1. **Luzina E.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Trans-Baikal Scientific Society of Gastroenterologists; e-mail: el.luz@list.ru, ORCID: 0000-0002-8282-3056; eLibrary SPIN: 6748-9361;
2. **Lazebnik L.B.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine, President of the GSSR, Vice President of the RSMST, e-mail: leonid.borisl@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8736-5851; Scopus Author ID: 7005446863;
3. **Lareva N.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Rector, Vice-rector for Research and International Affairs, Head of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Trans-Baikal Regional Branch of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, e-mail: larevanv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9498-9216; eLibrary SPIN: 1228-6205;
4. **Filippova A.A.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education, e-mail: zuevaaa@yandex.ru, ORCID: 0009-0001-5773-0720; eLibrary SPIN: 1450-6422;
5. **Bogatikova E.V.**, gastroenterologist; e-mail: bogatikova_evgenia@list.ru, ORCID: 0009-0001-0990-4351.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

¹Маркелова Е.В., ²Ермолицкая М.З., ¹Кныш С.В., ¹Чепурнова Н.С., ¹Висягина М.А., ¹Надеждин Г.С.
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С
 АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРОСНИКА SF-36 HEALTH
 STATUS SURVEY.**

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
 здравоохранения РФ, 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;

²ФГБУН «Институт автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения
 Российской академии наук», Россия, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, д. 5.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа качества жизни у условно здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией с использованием опросника SF-36.

Материалы и методы. В исследование было включено 525 респондентов (349 женщин и 176 мужчин) в возрасте от 18 до 89 лет, проживающих в Сахалинской области в период с 2022 г. по 2023 г. Среди них — 318 условно здоровых и 207 человек с артериальной гипертензией. Методологическая новизна заключалась в сочетанном применении опросника SF-36 и теста Мюнстерберга, что позволило комплексно оценить как физическое и психоэмоциональное здоровье, так и уровень концентрации внимания. Статистическая обработка проводилась с использованием программы RStudio с использованием критериев Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса и коррекции Бонферрони. Для анализа взаимосвязей между показателями применяли корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты. Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между условно здоровыми людьми и пациентами с артериальной гипертензией по физической и психологической составляющим здоровья ($p = 0,045$ и $p = 0,005$ соответственно). У пациенток с артериальной гипертензией наблюдалась более высокая интенсивность боли ($p = 0,0041$) и снижение концентрации внимания ($p = 0,016$). У женщин с артериальной гипертензией показатели физического и эмоционального функционирования были ниже, чем у мужчин ($p < 0,05$). В группе здоровых людей существенных половых различий обнаружено не было. Также были установлены корреляции между компонентами здоровья, которые различаются у мужчин и женщин с артериальной гипертензией.

Заключение. Проведённое исследование показало, что артериальная гипертензия оказывает негативное влияние на качество жизни, снижая как физические, так и психологические показатели, особенно у женщин. Выявленные различия подчеркивают важность комплексной оценки состояния здоровья с учётом половых особенностей. Применение опросника SF-36 позволило точно зафиксировать ключевые изменения, связанные с болью, физическими ограничениями и эмоциональным состоянием. Эти данные имеют практическую ценность для индивидуализации подходов к лечению, профилактике и формированию программ, направленных на повышение качества жизни и укрепление здоровья пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, опросник качества жизни SF-36, тест Мюнстерберга

¹Markelova E.V., ²Ermolitskaya M.Z., ¹Knysh S.V., ¹Chepurnova N.S., ¹Visyagina M.A., ¹Nadezhdin G.S.
**COMPARATIVE ANALYSIS OF QUALITY OF LIFE IN HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS
 WITH HYPERTENSION USING SF-36 HEALTH STATUS SURVEY QUESTIONNAIRE.**

¹Pacific State Medical University, 2 Ostryakova av., Vladivostok, Russia, 690002;

²Institute of Automation and Control Processes of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of
 Sciences, 5 Radio St., Vladivostok, Russia, 690041

The aim of the research. A comparative analysis of quality of life in conditionally healthy individuals and patients with arterial hypertension using the SF-36 questionnaire.

Materials and methods. The exploration included 525 respondents (349 women and 176 men) aged 18 to 89 years, residing in the Sakhalin Oblast between 2022 and 2023. Among them were 318 conditionally healthy individuals and 207 patients with arterial hypertension. The methodological novelty consisted in the combined application of the SF-36 questionnaire and the Myunsterberg test, which enabled a comprehensive assessment of both physical and mental health, as well as attention concentration levels. Statistical analysis was performed using RStudio, with the Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis test, and Bonferroni correction. Spearman's rank correlation was used to analyze relationships between variables.

Results. The comparative analysis revealed statistically significant differences between conditionally healthy people and patients with arterial hypertension in terms of physical and psychological components of health ($p = 0,045$ and $p = 0,005$, respectively). Patients with hypertension had higher pain intensity ($p = 0,0041$) and decreased concentration ($p = 0,016$). In women with hypertension, the indicators of physical and emotional functioning were lower than in men ($p < 0,05$). No significant sex differences were found in the group of healthy individuals. Correlations between health components have also been established, which differ in men and women with hypertension.

Conclusion. The conducted exploration demonstrated that arterial hypertension adversely affects quality of life, impairing both physical and psychological parameters, particularly in women. The identified differences underscore the importance of comprehensive health assessment accounting for gender-specific characteristics. The application of the SF-36 questionnaire enabled precise documentation of key changes related to pain, physical limitations, and emotional status. These findings hold practical value for individualizing treatment approaches, developing prevention strategies, and designing targeted programs aimed at enhancing quality of life and improving health outcomes in patients with arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, SF-36 health status survey, Myunsterberg test

Актуальность.

Еще в 1930-х годах начали проводиться исследования, посвященные качеству жизни. В последние годы качество жизни стало играть ведущую роль в здравоохранении. В научно-исследовательском секторе за последние 15 лет возросло значение исследований качества жизни, связанного со здоровьем. В нашей стране эта тенденция поддержана национальными проектами «Демография» и «Здравоохранение», в рамках последнего на первый план выходит федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Многие авторы определяют понятие качества жизни как индивидуальное восприятие человеком своего состояния [1,2]. Физическое, психологическое, социальное и духовное благополучие оказывают влияние на качество жизни, связанное со здоровьем. Всемирная организация здравоохранения определяет качество жизни как «восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которой он живет, и в соответствии с его целями, ожиданиями, стандартами и проблемами» [3, 4]. В области здравоохранения и медицины концепция качества жизни используется в качестве объекта исследований и практики. Понимание качества жизни помогает в улучшении симптомов, восстановлении здоровья пациента и модификации лечения. Влияние болезней на здоровье можно измерить. Оценивая качество жизни, можно узнать о социальной уязвимости населения. Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, используются различные опросники. Чаще всего используются SF (сокращенная форма)-36, SF (сокращенная форма)-12 и WHOQOL-BREF (Шкала качества жизни Всемирной организации здравоохранения).

Важно иметь возможность измерять восприятие здоровья населением, чтобы оценить пользу медицинских вмешательств и определить целевые пути. Однако существующие методы оценки состояния здоровья неполно подходят к прогнозу мобильности, функционирования, психического здоровья и общего благополучия при кардиологической патологии. Программы кардиологической реабилитации, как правило, выходят за рамки вторичной профилактики и направлены на устранение физических, психических и социальных факторов и, таким образом, на оказание помощи людям в продолжении или возобновлении их повседневной жизни при постановке диагноза [5]. В соответствии

с рекомендациями, действующими во всем мире, программы кардиологической реабилитации широко предлагаются людям с различными проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний и включают различные психосоциальные, образовательные компоненты, изменение поведения в отношении здоровья и управление рисками.

Кроме того, за последние 15 лет все больше людей сходятся во мнении о важности субъективных оценок состояния здоровья при мониторинге результатов лечения [6].

По сравнению с населением в целом, самооценка здоровья и качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) значительно ниже. Снижение физического и психического здоровья не только влияет на повседневную жизнь, но и является одним из ярких предикторов новых сосудистых осложнений и смертности [7, 8]. Поэтому важно выявлять факторы риска ухудшения физического и психического здоровья, особенно в группах высокого риска. Гипертония является признанным и сильным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируется с ухудшением состояния здоровья [9]. Что касается взаимосвязи между АД и состоянием здоровья, показано, что как высокое, так и низкое АД связаны с субъективными жалобами и ухудшением состояния здоровья [6].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения во всем мире. По прогнозу Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, к 2025 году число больных АГ достигнет 1,5 млрд. Риск заболевания повышается с возрастом и под воздействием наследственных факторов [9, 10]. В качестве основных подходов к лечению пациентов, помимо медикаментозной терапии, рекомендуется изменение образа жизни и коррекции факторов риска, к которым относят: курение, чрезмерное употребление алкоголя, нерациональное питание с высоким содержанием соли, недостаточную физическую активность, ожирение [8, 11, 12, 13]. Кроме того, наличие заболевания может оказывать большое воздействие на эмоциональное и психическое здоровье.

Согласно международным рекомендациям, для уменьшения количества обострений и обеспечения перехода к более высокому качеству жизни эта категория пациентов требует проведения интенсивных профилактических мероприятий [5]. Для их адресной разработки применяют различные опросники [14, 15]. Одним из широко используемых общих опросников является SF-36 (SF-36 Health Status Survey). Преимущество его заключается в комплексном подходе к оценке качества жизни, связанного со здоровьем. Оценивается субъективное восприятие человеком его физических, социальных, психических и эмоциональных показателей благополучия. Данный опросник широко применяется как для здорового населения, так и для пациентов с различными заболеваниями с выделением групп по полу и возрасту [5, 16, 17]. Результаты таких исследований позволяют получить интегральную характеристику качества жизни (КЖ) и на ее основе планировать меры эффективной профилактики, корректировать и совершенствовать программы лечения пациентов, направленные на снижение тяжести заболевания и увеличение активного долголетия населения. Популяционные оценки физического здоровья важны для оценки распределения ресурсов здравоохранения. Нормативные данные об уровне физических нарушений, связанных с конкретными заболеваниями, и степени тяжести этих заболеваний имеют решающее значение для интерпретации таких данных. Наша цель – проверить гипотезу о том, что специфические заболевания, которые формируют спектр заболеваний сердечно-сосудистой системы, связаны с различными физическими нарушениями. Целью настоящей работы явился сравнительный анализ показателей качества жизни у условно здоровых людей и пациентов с АГ.

Материалы и методы.

Обследовано 525 человек (349 женщин и 176 мужчин), проживающих в Сахалинской области в период с 2022 г. по 2023 г. в возрасте от 18 до 89 лет, из них было условно здоровых 318 человек (217 женщин и 101 мужчин) и 207 человек – с АГ (132 женщины и 75 мужчин). Исследование качества жизни проводилось с использованием опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey). 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевая деятельность (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее

состояние здоровья (General Health – GH), жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), эмоциональное состояние (Role Emotional – RE) и психическое здоровье (Mental Health – MH). Шкалы сгруппированы в два показателя – «физический компонент здоровья» (Physical health – PH) и «психологический компонент здоровья» (Mental Health – MH). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по избранной шкале. Дополнительно оценивали уровень избирательности и концентрации внимания с помощью теста Мюнстерберга.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы RStudio (Version 1.0.136). Пациенты группировались по полу (женщины и мужчины) и по наличию АГ (согласно международной классификации болезней МКБ-10: Z00.0 – общий осмотр и обследование лиц, не имеющих жалоб или установленного диагноза; I11.9 – гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности). Для сравнения групп применяли непараметрические критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса; для выявления взаимосвязи между показателями использовали ранговый метод Спирмена. Проверка нулевых гипотез осуществлялась на уровне значимости (p -value) 0,05 с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Результаты и обсуждение.

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия медианных значений показателей «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» у условно здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией (p -value = 0,045 и 0,005 соответственно). Существенно различались показатели интенсивности боли (72 (42–100) и 51 (41–84) соответственно; p -value = 0,0041), что свидетельствует об ограничении активности пациентов с АГ в повседневной деятельности. Это сопровождается и снижением уровня избирательности и концентрации внимания (13,5 (9–18) и 11 (6–16) соответственно; p -value = 0,016). Следует отметить, что женщины в большей степени подвержены влиянию состояния здоровья на снижение качества жизни, чем мужчины. Среди женщин практически здоровых и женщин с наличием АГ выявлены значимые различия по следующим показателям: PF (p -value = 0,0051), RP (p -value = 0,009), BP (p -value = 0,005) и RE (p -value = 0,046). Достоверной разницы исследуемых показателей между группами практически здоровых мужчин и мужчин с АГ не выявлено.

В группе условно здоровых людей не выявлено значимых различий в результатах опроса по полу. В группе пациентов с АГ зарегистрированы более низкие оценки у женщин по показателям физического функционирования (PF (p -value = 0,009), RP (p -value = 0,012), BP (p -value = 0,019)) и эмоционального состояния (RE (p -value = 0,004)). То есть, состояние здоровья женщин с АГ в большей степени способствует ограничению в выполнении повседневной работы, обусловленному снижением физической активности и ухудшением эмоционального состояния, чем у мужчин с АГ (рис. 1).

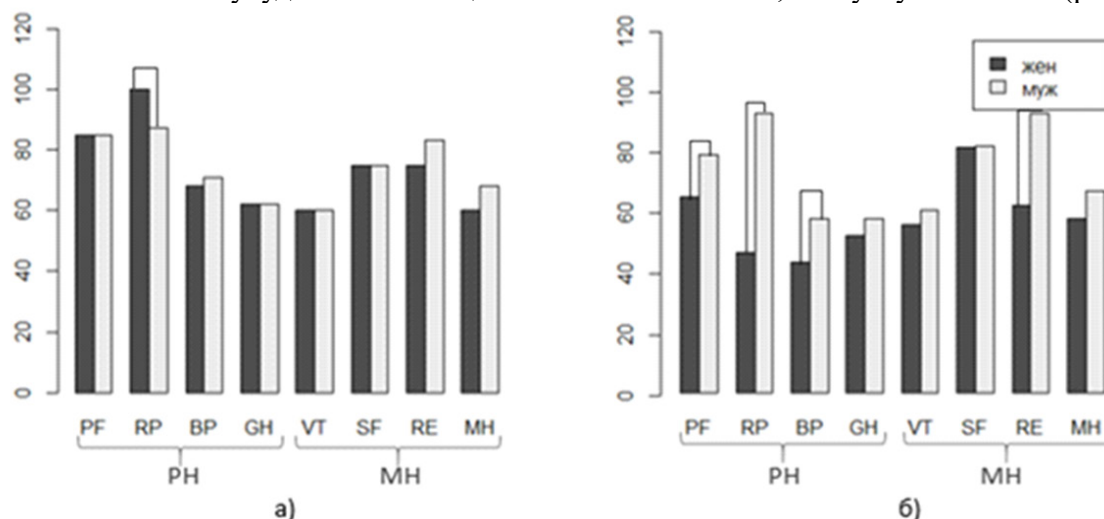


Рис.1 Показатели качества жизни по SF-36 у практически здоровых людей (а) и пациентов с АГ(б). * – различия достоверны на уровне $p < 0,05$

Не было выявлено достоверных различий в оценках по показателям GH, VT, SF, MH в группах. Медианные значения полученных оценок по этим показателям по всей выборке данных следующие: 61 (45–72), 60 (50–75), 75 (63–100), 64 (52–80) соответственно. При этом в группах здоровых людей установлены значимые прямые корреляционные связи между оценками по всем показателям. В группах женщин и мужчин с АГ результаты корреляционного анализа различны (табл. 1, 2).

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа по группе женщин с АГ

Шкалы	sf,36_PF	sf,36_RP	sf,36_BP	sf,36_GH	sf,36_VT	sf,36_SF	sf,36_RE	sf,36_MH
sf,36_PF	1							
sf,36_RP	0,49/0,001	1						
sf,36_BP	0,53/0,000	0,40/0,006	1					
sf,36_GH	0,50/0,001	0,43/0,004	0,32/0,037	1				
sf,36_VT	0,45/0,002	0,26/0,086	0,32/0,034	0,50/0,001	1			
sf,36_SF	0,39/0,009	0,38/0,01	0,09/0,568	0,54/0,000	0,38/0,011	1		
sf,36_RE	0,54/0,000	0,64/0	0,24/0,121	0,45/0,002	0,33/0,028	0,49/0,001	1	
sf,36_MH	0,15/0,329	0,11/0,495	0,13/0,385	0,20/0,182	0,36/0,018	0,32/0,037	0,10/0,529	1

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции и соответствующие им уровни значимости.

Согласно матрице корреляции общее состояние здоровья (GH) женщин с АГ имеет прямую умеренную взаимосвязь с физическим состоянием (PF, RP), жизненной активностью (VT), социальным функционированием (SF) и эмоциональным состоянием здоровья (RE). Физический компонент здоровья взаимосвязан с жизненной активностью (0,48) и эмоциональным состоянием (0,55). Связи между физическим и психологическим компонентами здоровья у женщин с АГ не выявлена.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа по группе мужчин с АГ

Шкалы	sf,36_PF	sf,36_RP	sf,36_BP	sf,36_GH	sf,36_VT	sf,36_SF	sf,36_RE	sf,36_MH
sf,36_PF	1							
sf,36_RP	0,56/0,000	1						
sf,36_BP	0,40/0,010	0,47/0,002	1					
sf,36_GH	0,30/0,057	0,23/0,140	0,32/0,041	1				
sf,36_VT	0,14/0,377	0,27/0,091	0,04/0,799	0,60/0	1			
sf,36_SF	0,27/0,084	0,26/0,097	0,06/0,691	0,37/0,016	0,59/0	1		
sf,36_RE	0,34/0,029	0,67/0	0,42/0,006	0,27/0,083	0,38/0,014	0,31/0,049	1	
sf,36_MH	0,29/0,069	0,12/0,471	-0,05/0,764	0,41/0,008	0,64/0	0,68/0	0,44/0,004	1

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции и соответствующие им уровни значимости.

В группе мужчин с АГ общее состояние здоровья имеет умеренную взаимосвязь с жизненной активностью и психическим благополучием (MH); слабую связь – с социальным функционированием (SF). Физический компонент здоровья взаимосвязан с эмоциональным состоянием (0,55); психологический компонент – с общим состоянием здоровья (0,45).

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают снижение основных компонент качества жизни у пациентов с АГ [18, 19, 20]. Нарушение ролевого физического функционирования сопровождается ухудшением эмоционального состояния и психического здоровья пациентов, что приводит к снижению приверженности пациента к лечению и ухудшению течения заболевания. Оказание адресной психоэмоциональной помощи и своевременная коррекция лечения способствуют улучшению самочувствия и состояния здоровья пациентов.

Линейный регрессионный анализ, оценивающий связь между АД и самооценкой состояния здоровья, показал, что более низкие уровни АД (САД, ДАД и ПД) были линейно связаны с ухудшением физического здоровья, а более низкие САД и ПД были линейно связаны с ухудшением

психического здоровья [6]. Эти данные не зависели от возраста, пола, факторов сердечно-сосудистого риска, приема других лекарственных препаратов и гипотензивных средств.

Как у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, так и без нее, более низкие показатели САД и ДАД были связаны с ухудшением физического здоровья. Однако у пациентов, не получавших антигипертензивной терапии, эти ассоциации были менее выраженными и статистически не значимыми. Кроме того, более низкие показатели САД, как правило, были связаны с плохим психическим здоровьем, независимо от того, проводилось ли антигипертензивное лечение или нет. Была обнаружена нелинейная связь между ДАД и психическим состоянием здоровья пациентов, не получавших антигипертензивной терапии ($p = 0,03$); это позволяет предположить, что как низкое, так и высокое ДАД приводили к ухудшению психического здоровья.

Дополнительные анализы, оценивающие связь антигипертензивного лечения и АД с состоянием здоровья для различных категорий заболеваний артерий, показали, что антигипертензивное лечение было связано с риском ухудшения физического здоровья во всех группах заболеваний, за исключением пациентов с ИБС; однако статистическая разница для взаимосвязи между всеми категориями пациентов, получавших антигипертензивную терапию, и с заболеваниями артерий, была равна $p > 0,10$. Дополнительные анализы, оценивающие связь антигипертензивного лечения и АД со шкалами SF36, показали, что антигипертензивное лечение было тесно связано с риском снижения показателей «общего состояния здоровья», «физических функций», «ролевых ограничений из-за проблем с физическим здоровьем», «жизнеспособности» и «социальной функции». Кроме того, предполагаемая связь низкого АД с ухудшением состояния здоровья у пациентов с ИБС в основном определялась по шкале «общее состояние здоровья» [21].

Было выдвинуто несколько гипотез о возможных механизмах связи между низким артериальным давлением и плохим состоянием здоровья. Во-первых, низкое АД может быть результатом применения антигипертензивной терапии, что, в свою очередь, может привести к снижению самооценки здоровья из-за побочных эффектов. Во-вторых, пациенты со сниженной самооценкой здоровья могут страдать от прогрессирующего атеросклероза, приводящего к повышенной жесткости артерий или снижению сердечного выброса, которые могут отражаться на снижении уровня артериального давления [18].

Кроме того, пациенты с более низким уровнем АД чаще могут чаще принимать другие лекарственные препараты, в связи с коморбидным фоном. Другим объяснением может быть то, что низкое АД приводит к плохому восприятию здоровья из-за симптомов депрессии или проблем с настроением. Наконец, следует рассмотреть причинно-следственный механизм, объясняющий психические и физические нарушения, связанные с низким АД. Хронически низкое АД может вызвать снижение тканевой перфузии, например, гипоперфузию головного мозга, что может привести к патологии головного мозга, психологическим и когнитивным изменениям и хроническим соматическим симптомам, таким как головокружение и усталость, что впоследствии приведет к ухудшению состояния здоровья [11].

Большинство исследований, посвященных исследованию качества жизни пациентов с АГ, не касаются пациентов с тяжелой артериальной гипертензией или осложнениями, а ограничиваются пациентами с умеренной или легкой артериальной гипертензией. Тяжелая или осложненная артериальная гипертензия определяется как диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт. ст. у пациентов, независимо от статуса лечения, с клинически выраженным поражением органов-мишеней (например, острый инфаркт миокарда, инсульт, ретинопатия) или другими сопутствующими патологиями (например, сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания почек).

Важно отметить, что пациенты с артериальной гипертензией с более высоким уровнем дистресса, большим количеством сопутствующих заболеваний и осложнений, связанных с их заболеванием, имеют иное качество жизни и степень контроля артериального давления по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией без осложнений.

Выводы.

Проведенный сравнительный анализ на основе опросника SF-36 позволил установить статистически

значимые различия показателей качества жизни у практически здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией. Это связано с ухудшением общего состояния здоровья на фоне повышения интенсивности боли и ограничения физической деятельности при выполнении ежедневных обязанностей, что согласуется с результатами исследований других авторов. Существенней страдает качество жизни у женщин с АГ, что свидетельствует об усиленной значимости физических и психоэмоциональных показателей в их повседневной жизнедеятельности.

Оценка компонентов качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией позволяет оптимизировать лечение и проводить целенаправленные профилактические мероприятия с целью пропаганды здорового образа жизни и продления активного долголетия.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Маркелова Елена Владимировна – 18% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных).

Ермолицкая Марина Захаровна – 18% (анализ и интерпретация данных, проверка структуры, статистическая работа).

Кныш Сергей Васильевич – 18% (анализ литературы, написание текста статьи).

Чепурнова Наталья Сергеевна – 18% (техническое редактирование, научное редактирование).

Висягина Маргарита Алексеевна – 18% (дополнительный сбор данных, помощь в анализе).

Надеждин Григорий Сергеевич – 10% (проверка соответствия требованиям журнала/издания, окончательный дизайн статьи, исправление текста, финальная доработка).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., и соавт. Психоэмоциональный стресс как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2023. 26 (8): 114–120.
2. Окурокова Т.О., Крючкова О.Н. Влияние различных стратегий стартовой антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией. Крымский терапевтический журнал. 2023. № 2. С. 74–79.
3. Киреева В.В., Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Засыпкина Т.А. Оценка качества жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Клиническая геронтология. 2023. Т. 29. № 3-4. С. 3–9. DOI:10.26347/1607-2499202303-04003-009.
4. Козловский В.И., Симанович А.В. Оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией. Фокус на визуально-аналоговую шкалу и опросник SF-36. В сборнике: Достижение фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 78-ой научной сессии ВГМУ. Витебск. 2023. С. 266.
5. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я., Рыльская И.А. Ассоциация тревоги и депрессии с полиморбидностью и качеством жизни у больных артериальной гипертензией. Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2023. 41–42. 35–45.
6. Muller M., Jochensen H.M., Visseren F.L., et al. SMART-study group. Low blood pressure and antihypertensive treatment are independently associated with physical and mental health status in patients with arterial disease: the SMART study. J Intern Med. 2013 Sep. 274 (3): 241–51. doi: 10.1111/joim.12069. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23527863. PMCID: PMC3750200.
7. Bobrie G., Chatellier G., Genes N., et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA. 2004. Vol. 291. No. 11. P. 1342–1349. DOI: 10.1001/jama.291.11.1342.
8. Ниязов З.М., Юнусова З.В. Оценка основных факторов риска у пациентов с артериальной

- гипертензией. Экономика и социум. 2023. № 1-2 (104). С. 412–417.
9. Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. Молодой ученый. 2018. № 50 (236). С. 86–90. URL: <https://moluch.ru/archive/236/54737/>.
 10. First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it. URL: <https://www.who.int/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>.
 11. Жужлова Н.Ю., Кром И.Л., Сазанова Г.Ю. Социальные детерминанты артериальной гипертензии. Психосоматические и интегративные исследования. 2015. 1 (2): С. 203.
 12. Накипова Ж.Ж., Жунисова М.Б. Роль факторов, влияющих на качество жизни лиц с артериальной гипертензией. Молодой ученый. 2020. № 18 (308). С. 198–200. URL: <https://moluch.ru/archive/308/69508/> (дата обращения: 27.02.2024).
 13. Noale M., Limongi F., Maggi S. Epidemiology of cardiovascular diseases in the elderly. Frailty and Cardiovascular Diseases. 2020. 29–38. DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0_4.
 14. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. Качественная клиническая практика. 2010. (1): 36–38.
 15. Потёмина Т.Е., Кузнецова С.В., Перешеин А.В., Самойлова О.Ю., Янушанец О.И. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы. Российский остеопатический журнал. 2018. № 3-4 (42-43). С. 98–106.
 16. Карлов А.А., Карлова Н.А., Золозова Е.А., Саютина Е.В., Чигинева В.В. Качество жизни пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей при проведении вторичной профилактики осложнений. Клиницист. 2013. № 2.
 17. Маль Г.С., Дудка М.В., Бушуева О.Ю., Быканова М.А., Летова И.М. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36. Качественная клиническая практика. 2016. № 2. С.52–56.
 18. Желткевич О.И., Скворцова М.В., Батаев Х.М. Анализ прогностических параметров, детерминирующих риски развития артериальной гипертензии для повышения приверженности пациентов к лечению. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2023. Т. 25. № 4. С. 134–138. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-134-138.
 19. Жунисова М.Б., Шегебаев М.А., Дулатов А.Б., Курманбаева А.М. Исследование психоэмоциональных особенностей и показателей качества жизни больных артериальной гипертензией. Молодой ученый. 2023. № 22 (469). С. 482–487.
 20. Snarska K., et al. Quality of life of patients with arterial hypertension. Medicina. 2020; 56 (9) : 459. DOI: 10.3390/medicina56090459.
 21. de Souza W.A., Yugar-Toledo J.C., Bergsten-Mendes G., Sabha M., Moreno H.Jr. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. Am J Health Syst Pharm. 2007 Sep 15; 64 (18): 1955-61. Doi: 10.2146/ajhp060547. PMID: 17823108.

References:

1. Gomanova L.I., Balanova Ju.A., Evstifeeva S.E., et al. Psychoemotional stress as a risk factor for chronic non-communicable diseases. Preventive Medicine. 2023. 26 (8): 114–120. in Russian.
2. Okorokova T.O., Kryuchkova O.N. Influence of different strategies of blood pressure lowering drug treatment on the quality of life of patients with arterial hypertension. Crimean journal of internal diseases. 2023. № 2. p. 74–79. in Russian.
3. Kireeva V., Lepekhova S., Inozemcev P., Zasyapkina T. Assessment of quality of life in elderly and senior patients with arterial hypertension. Clinical gerontology. 2023. 29. № 3–4. p. 3–9. DOI:10.26347/1607-2499202303-04003-009. in Russian.
4. Kozlovskij V.I., Simanovich A.V. Quality of life assessment in patients with arterial hypertension. Focus

- on the Visual Analogue Scale and SF-36 Questionnaire. In the collection: advances in fundamental, clinical medicine, and pharmacy. Proceedings of the 78th Scientific Session of VGMU. Vitebsk. 2023. p. 266. in Russian.
5. Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya., Rylskaya I.A. Association of anxiety and depression with polymorbidity and quality of life in patients with arterial hypertension. Bulletin of the Multinational Center for Quality of Life Research. 2023. 41–42: 35–45. in Russian.
 6. Muller M., Jochemsen H.M., Visseren F.L., et al. SMART-study group. Low blood pressure and antihypertensive treatment are independently associated with physical and mental health status in patients with arterial disease: the SMART study. J Intern Med. 2013 Sep. 274 (3): 241–51. doi: 10.1111/joim.12069. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23527863; PMCID: PMC3750200.
 7. Bobrie G., Chatellier G., Genes N., et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA. 2004. Vol. 291. No. 11. P. 1342–1349. DOI: 10.1001/jama.291.11.1342.
 8. Niyazov Z.M., Yunusova Z.V. Assessment of the main risk factors in patients with arterial hypertension. Economy and Society. 2023. 1-2 (104): 412–417. in Russian.
 9. Klimov A.V., Denisov E.N., Ivanova O.V. Arterial hypertension and its prevalence in the population. Young scientist. 2018. № 50 (236): 86–90. URL: <https://moluch.ru/archive/236/54737/>. (Access date: 26.02.2024). in Russian.
 10. First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it. URL: <https://www.who.int/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>.
 11. Zhuzhlova N.Yu., Krom I.L., Sazanova G.Yu. Social determinants of hypertension. Psychosomatic and Integrative Research. 2015. 1 (2): 203 p. in Russian.
 12. Nakipova Zh. Zh., Zhunisova M. B. The role of factors affecting quality of life in individuals with arterial hypertension. Young scientist. 2020. № 18 (308): 198–200. URL: <https://moluch.ru/archive/308/69508/>. (Access date: 27.02.2024). in Russian.
 13. Noale M., Limongi F., Maggi S. Epidemiology of cardiovascular diseases in the elderly. Frailty and Cardiovascular Diseases. 2020: 29–38. DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0_4.
 14. Afanas'eva E.V. Assessment of health-related quality of life. Quality clinical practice. 2010. (1): 36–38. in Russian.
 15. Potemina T.E., Kuznetsova S.V., Pereshein A.V., Samoilova O.J., Yanushanets O.I. Quality of life in healthcare services: criteria, goals, prospects. Russian osteopathic journal. 2018. № 3-4 (42-43): 98–106. in Russian.
 16. Karlov A.A., Karlova N.A., Zolozova E.A., Sayutina E.V., Chigineva V.V. Quality of life of patients with arterial hypertension, coronary heart disease and atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities during secondary prevention of complications. Clinician. 2013. № 2. in Russian.
 17. Mal G.S., Dudka M.V., Bushueva O.Yu., Bykanova M.A., Letov I.M. The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the SF-36 questionnaire. Quality Clinical Practice. 2016. № 2. p. 52–56. in Russian.
 18. Zheltkevich O.V., Skvortsova M.V., Bataev Kh.M. Analysis of prognostic parameters determining risks of development of arterial hypertension. Medical & pharmaceutical journal polse. 2023. T.25, № 4. p. 134–138. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-134-138. in Russian.
 19. Zhunisova M.B., Shegebaev M.A., Dulatov A.B., Kurmanbaeva A.M. Study of psychoemotional characteristics and quality of life indicators in patients with arterial hypertension. Young scientist. 2023. № 22 (469). p. 482–487. in Russian.
 20. Snarska K., et al. Quality of life of patients with arterial hypertension. Medicina. 2020; 56 (9): 459. DOI: 10.3390/medicina56090459
 21. de Souza W.A., Yugar-Toledo J.C., Bergsten-Mendes G., Sabha M., Moreno H.Jr. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. Am J Health Syst Pharm. 2007 Sep. 15; 64 (18): 1955–61. doi: 10.2146/ajhp060547. PMID: 17823108.

Сведения о авторах:

1. **Маркелова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, e-mail: dr.cns@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-5846-851X;
2. **Ермолицкая Марина Захаровна**, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории информационно-аналитических и управляющих систем и технологий, e-mail: ermmz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-102X>;
3. **Кныш Сергей Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, e-mail: s.knysh@m.tgmu.ru, ORCID ID: 0000-0003-4571-1749;
4. **Чепурнова Наталья Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, e-mail: dr.cns@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6642-1332;
5. **Висягина Маргарита Алексеевна**, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, e-mail: margovisyagina@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-0865-766X;
6. **Надеждин Григорий Сергеевич**, студент 3 курса лечебного факультета, e-mail: nadezhding@bk.ru, ORCID ID: 0009-0002-5315-1331.

Author information:

1. **Markelova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, e-mail: dr.cns@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-5846-851X;
2. **Ermolickaja M.Z.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor; Senior Researcher of the Laboratory of Information, Analytical and Control Systems and Technologies, e-mail: ermmz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-102X>;
3. **Knysh S.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, e-mail: s.knysh@m.tgmu.ru, ORCID ID: 0000-0003-4571-1749;
4. **Chepurnova N.S.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, e-mail: dr.cns@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6642-1332;
5. **Visjagina M.A.**, Assistant Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, e-mail: margovisyagina@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-0865-766X;
6. **Nadezhdin G.S.**, 3rd year student of the medical faculty, e-mail: nadezhding@bk.ru, ORCID ID: 0009-0002-5315-1331.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

Мироманов А.М., Ешидоржиев Д.А., Миронова О.Б., Мироманова Н.А.
**ЗНАЧЕНИЕ SNP ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4-589C>T И ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА
ОПУХОЛИ-АЛЬФА-308G>A В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ ПРИ
ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОАРТРИТЕ**

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а*

Резюме.

Цель исследования – установить значение SNP гена IL-4(C589T) и TNFα(G308A) в патогенезе перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите.

Материалы и методы. Обследовано 182 неродственных пациентов среднего (45–59) и пожилого (60–74) возраста, с первичным остеоартритом крупных суставов III стадии, которым выполнено тотальное эндопротезирование. 1 группа (n = 92) – пациенты с неосложнённым течением. 2 группа (n = 90) – пациенты с развитием перипротезной инфекции. Контрольная группа – 92 практически здоровых лица. Методы исследования: клинические; лабораторные (иммунологический – определение IL-4, TNF-α; генетический – полиморфизм гена IL-4(C589T), TNFα(G308A)); инструментальные (рентгенография). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, США).

Результаты. У пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите выявлено преобладание -589C-аллели, -589C/C генотипа гена IL-4 и -308G- аллели, -308G/G генотипа гена TNFα. Установлено повышение уровня IL-4 и TNFα на 10 сутки послеоперационного периода в первой и второй группах относительно контрольных значений и отсутствие различий между клиническими группами. Носительство мутантного генотип гена IL-4(C589T) способствует снижению содержания кодируемого белка, а носительство мутантного генотипа гена TNFα(G308A) характеризуется повышением концентрации TNF-α.

Заключение. Аллель -589T-, генотип -589T/T гена IL-4 и аллель -308A- и генотип -308A/A гена TNFα ассоциируется с развитием перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования при первичном остеоартрите. У пациентов на 10 сутки послеоперационного периода регистрируется повышение концентрации IL-4 и TNFα по сравнению с контрольными значениями. При носительстве генотипа -589T/T гена IL-4 отмечается снижение уровня IL-4 в сыворотке крови, тогда как при носительстве генотипа -308A/A гена TNFα – повышение содержания TNF-α.

Ключевые слова: полиморфизм генов, цитокины, перипротезная инфекция, эндопротезирование, первичный остеоартрит, патогенез

Miromanov A.M., Yeshidorzhiev D.A., Mironova O.B., Miromanova N.A.

**THE SIGNIFICANCE OF THE INTERLEUKIN-4 GENE SNP-589C>T AND THE TUMOR
NECROSIS FACTOR-ALPHA GENE-308G>A IN THE PATHOGENESIS OF PERIPROSTHETIC
INFECTION IN PATIENTS AFTER LARGE JOINT RESTORATION WITH PRIMARY
OSTEOARTHRITIS**

Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Summary.

The aim of the study is to establish the significance of SNP of the IL-4 (C589T) and TNFα (G308A) gene in the pathogenesis of periprosthetic infection in patients after endoprosthetics of large joints with primary

osteoarthritis.

Materials and methods. The study included 182 unrelated patients of middle (45–59) and elderly (60–74) age with primary osteoarthritis of large joints stage III who underwent total joint arthroplasty. Group 1 ($n = 92$) – patients with uncomplicated course. Group 2 ($n = 90$) – patients with development of periprosthetic infection. Control group – 92 practically healthy individuals. Research methods: clinical; laboratory (immunological – determination of IL-4, TNF- α ; genetic – polymorphism of the gene IL-4 (C589T), TNF α (G308A)); instrumental (radiography). Statistical processing of the study results was performed using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (IBM, USA).

Results. In patients with an uncomplicated postoperative period after endoprosthetics of large joints for primary osteoarthritis, a predominance of the -589C- allele, -589C/C genotype of the IL-4 gene and the -308G- allele, -308G/G genotype of the TNF α gene was revealed. An increase in the level of IL-4 and TNF α on the 10th day of the postoperative period was established in the first and second groups relative to the control values, and no differences were found between the clinical groups. Carriage of the mutant genotype of the IL-4 gene (C589T) contributes to a decrease in the content of the encoded protein, and carriage of the mutant genotype of the TNF α gene (G308A) is characterized by an increase in the concentration of TNF- α .

Conclusion. The -589T- allele, -589T/T genotype of the IL-4 gene, and the -308A- allele and -308A/A genotype of the TNF α gene are associated with the development of periprosthetic joint infection in patients after endoprosthetics for primary osteoarthritis. In patients, elevated IL-4 and TNF α concentrations are recorded on the tenth postoperative day compared to control values. Carriers of the -589T/T genotype of the IL-4 gene are characterized by decreased IL-4 levels in the blood serum, while carriers of the -308A/A genotype of the TNF α gene are characterized by elevated TNF- α levels.

Keywords: gene polymorphism, cytokines, periprosthetic infection, endoprosthetics, primary osteoarthritis, pathogenesis

Введение.

Проблема остеоартрита тазобедренных и коленных суставов является одной из наиболее актуальных в современной травматологии и ортопедии, так как занимает одно из первых мест в структуре инвалидности у лиц трудоспособного возраста и, как правило, требует проведения оперативного лечения [1, 2].

Одной из наиболее сложных и до конца не решенных проблем при оперативном лечении остеоартритов является развитие гнойно-воспалительных осложнений при эндопротезировании суставов. К настоящему времени сформирован алгоритм выявления периимплантной инфекции, который базируется на комплексе клинических и лабораторных (бактериологические, цитологические, гистологические и пр.) методов исследования. Данный подход показывает значимое положительное влияние на исход лечения, однако прогностические критерии раннего развития воспалительных осложнений к настоящему времени находятся в стадии разработки [3].

Доказано, что к одним из основных факторов, определяющих особенности исхода при различных повреждениях, в том числе и хирургической агрессии, относится иммунная система, дисбаланс которой может приводить к развитию воспалительных осложнений. Иммунные клетки секретируют многочисленные растворимые медиаторы (цитокины), часть которых является высокоспецифическими [4]. TNF α и IL4 участвуют в патогенезе большинства инфекционных и иммунопатологических состояний [4].

Согласно исследованиям последних лет, ведущая роль в развитии воспалительного процесса отводится наследственным факторам. Генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез TNF α и IL4 воздействует на способность иммунной системы человека реагировать на разные виды патогенов и на развитие целого ряда иммунопатологических процессов. На сегодняшний день молекулярно-генетические аспекты развития и прогнозирования перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов находятся в стадии изучения и недостаточно отображены в отечественной и зарубежной литературе. Учитывая вышеизложенное, изучение патогенетических механизмов перипротезной инфекции у пациентов с первичными остеоартритами

крупных суставов для своевременного прогноза и профилактики представляется своевременным и актуальным [5].

Цель исследования – установить значение SNP гена *IL-4(C589T)* и *TNF α (G308A)* в патогенезе перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите.

Материалы и методы.

Исследование (номер государственной регистрации – РК 046(02) № 122031400545-5) ретроспективное, клиническое (случай-контроль) одобрено локальным этическим комитетом, проводилось в период с 2020 г. по 2024 г. на кафедре травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Лабораторные исследования осуществлялись в НИИ «Молекулярной медицины» ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава России и клинико-диагностической лаборатории ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы.

У всех обследуемых лиц было получено добровольной информированное согласие. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2024 – поправки) [6].

В исследование включено 182 неродственных пациента среднего (45–59) и пожилого (60–74) возраста согласно ВОЗ, с первичным остеоартритом крупных суставов (тазобедренные, коленные) III стадии по классификации J. Kellgren и J. Lawrence, с нарушением функции конечности 1-2 степени, которым выполнено тотальное эндопротезирование. Все пациенты имели русскую национальность и проживали на территории Забайкальского края.

Первую группу ($n = 92$) составили пациенты мужского (34 (37%)) и женского пола (58 (63%)) с неосложнённым течением послеоперационного периода (группа клинического сравнения) в возрасте $64,8 \pm 7,2$ (67 [61; 70]) лет. Вторая группа – 90 пациентов аналогичного пола (мужчин 35 (38,9%), женщин 55 (61,1%)) и возраста $64,2 \pm 7,9$ (65 [60,3; 71,0]) лет с развитием перипротезной инфекции в послеоперационном периоде. Контрольную группу составили 92 практически здоровых мужчин и женщин, сопоставимых по полу (мужчин 35 (38%), женщин 57 (62%)) и возрасту ($63,8 \pm 7,8$ (64 [59,8; 69,0])).

Критерии исключения: другие виды остеоартрита; острые заболевания, патологические состояния и/или процессы; хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатиты и пр.); хронические неинфекционные заболевания в стадии обострения; сахарный диабет; онкологические заболевания; алкоголизм; операционная сессия более 90 минут, выявлением микробной обсеменённости послеоперационной раны более 10^5 на 1 г ткани, а также пациенты, получавшие иммуносупрессивную и гормональную терапию.

Формирование групп пациентов осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические группы были сопоставимы по проводимым диагностическим, лечебным, профилактическим и реабилитационным мероприятиям [1, 2].

Диагноз развития воспалительных осложнений основывался на алгоритме выявления перипротезной инфекции EBJIS 2021 (Европейское общество инфекции костей и суставов) [7].

Генетические исследования для определения мутации *IL-4(C589T)* и *TNF α (G308A)* осуществляли, используя набор праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Определение уровня *IL-4* и *TNF α* проводили на проточном цитофлюориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием мультиплексной панели LEGEN Dplex™ Essential Immune Response Panel.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с

помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическая значимость различий показателей между группами оценивалась путем определения U-критерия Манна–Уитни и уровня значимости p . Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p) [8].

Результаты исследования и их обсуждение.

Первым этапом исследования нами проведено выявление частоты носительства аллелей и генотипов изучаемых SNP генов цитокинов. Градация частоты носительства SNP полиморфного локуса -589C>T гена *IL-4* у практически здоровых лиц и пациентов с первичным остеоартритом после тотальной артропластики в Забайкальском крае, представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Частота генотипов гена *IL-4(C589T)*, гена *TNFA(G308A)* и их аллельных вариантов среди здоровых резидентов и пациентов с неосложнённым течением и развитием перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите (χ^2 , $df = 1$)

	Контроль, n = 92	Неосложненное течение, n = 92	Перипротезная инфекция, n = 90
<i>IL-4(C589T)</i>			
Аллель С OR [95% CI]	0,864	0,891 1,29 [0,69–2,41]	0,328 0,08 [0,05–0,13]
Аллель Т OR [95% CI] χ^2 p	0,136	0,109 0,78 [0,41–1,45] 0,63 0,43	0,672 13,04 [7,72–22,03] 108,96 0,001
Генотип CC OR [95% CI]	0,761	0,804 1,01 [0,45–2,29]	0,156 0,06 [0,03–0,12]
Генотип CT OR [95% CI]	0,207	0,174 0,95 [0,38–2,34]	0,344 2,02 [1,04–3,93]
Генотип TT OR [95% CI] χ^2 p	0,033	0,022 1,12 [0,24–5,18] 0,57 0,75	0,5 29,67 [8,74–100,74] 76,95 0,001
<i>TNFA(G308A)</i>			
Аллель G OR [95% CI]	0,853	0,864 1,09 [0,61–1,97]	0,383 0,11 [0,06–0,18]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,147	0,136 0,91 [0,51–1,64] 0,09 0,76	0,617 9,35 [5,63–15,53] 85,36 0,001
Генотип GG OR [95% CI]	0,728	0,761 1,19 [0,61–2,31]	0,111 0,05 [0,02–0,10]
Генотип GA OR [95% CI]	0,25	0,207 0,78 [0,39–1,56]	0,544 3,59 [1,91–6,72]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,022	0,033 1,52 [0,25–9,30] 0,65 0,72	0,344 23,64 [5,45–102,5] 77,06 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 2

Частота генотипов гена *IL-4(C589T)*, гена *TNFα(G308A)* и их аллельных вариантов среди пациентов с неосложнённым течением и развитием перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите (χ^2 , df = 1)

	Неосложненное течение (n = 92)	Перипротезная инфекция (n = 90)	χ^2	p	OR [95% CI]
<i>IL-4(C589T)</i>					
Аллель С	0,891	0,328	121	0,001	0,06 [0,03–0,10]
Аллель Т	0,109	0,672			16,82 [9,62–29,41]
Генотип СС	0,804	0,156	85	0,001	0,04 [0,02–0,10]
Генотип СТ	0,174	0,344			2,50 [1,25–4,99]
Генотип ТТ	0,022	0,5			45,0 [10,4–193,9]
<i>TNFα(G308A)</i>					
Аллель G	0,864	0,383	89,9	0,001	0,10 [0,6–0,16]
Аллель А	0,136	0,617			10,23 [6,10–17,2]
Генотип GG	0,761	0,111	81,3	0,001	0,04 [0,02–0,09]
Генотип GA	0,207	0,544			4,59 [2,39–8,83]
Генотип AA	0,033	0,344			15,59 [4,56–53,3]

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами.

Отмечена тенденция превалирования аллели -589T-, генотипа -589T/T гена *IL-4* и аллели -308A- и генотипа -308A/A гена *TNFα* у пациентов группы с осложнённым течением послеоперационного периода, что свидетельствует о положительной ассоциации их носительства с развитием перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования при первичном остеоартрите (табл. 1, 2).

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в частности L. Jamshidy с соавт. (2021) установили связь носительства полиморфизма гена *TNFα(G308A)* с развитием периимплантных заболеваний у пациентов азиатского происхождения [9] и подтверждают результаты наших предыдущих изысканий [10, 11].

Следующим этапом мы определили значимость различий средних результатов изучаемых показателей в наших выборках (3 группы исследования) и их возможного влияния на исход (развитие перипротезной инфекции) путём проведения тестовой статистики Н Крускала–Уоллеса (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения исследуемых параметров у пациентов в послеоперационном периоде (10 сутки) и практических здоровых лиц (Me [Q1–Q3])

Параметры исследования	Контрольная группа, n = 92	Исследуемые группы		Тестовая статистика	
		1 группа, n = 92	2 группа, n = 90	H	P
IL-4, пг/мл	0,00 [0,00; 0,58]	3,49 [2,72; 4,15]	3,61 [2,47; 4,40]	161,5	<0,001
TNFα, пг/мл	0,00 [0,00; 0,61]	3,35 [2,99; 3,57]	3,27 [2,64; 4,09]	184,5	<0,001

Примечание: H – тест Крускала–Уоллеса; P – асимптотическое значение достоверности различий при p < 0,05.

Учитывая статистическую значимость различий по изучаемым показателям, данные параметры могут быть включены в дальнейший более глубокий анализ их взаимосвязей с целью выявления возможных механизмов развития перипротезной инфекции (табл. 3).

Анализируя показатели цитокинов (IL-4, TNFα) на десятые сутки послеоперационного периода отмечено статистически значимое повышение их в первой и второй группах относительно контрольных значений (табл. 3), тогда как при их сопоставлении между основной группой и группой клинического сравнения статистически значимых результатов не отмечено (табл. 4).

Содержание иммунорегуляторных молекул у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите на 10 сутки, (Ме [Q1–Q3])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика	
	1 группа, n = 92	2 группа, n = 90	U	P
IL-4	3,49 [2,72; 4,15]	3,61 [2,47; 4,40]	3 977,5	0,647
TNF α	3,35 [2,99; 3,57]	3,27 [2,64; 4,09]	4107	0,926

Примечание: U–тест Манна–Уитни; P – асимптотическое значение достоверности различий между группами при $p < 0,05$.

При операционной травме, клеточный иммунный ответ играет ведущую роль в борьбе с инфекционными заболеваниями и/или осложнениями. IL-4 — ключевой и многогранный цитокин, оказывающий регуляторное воздействие на иммунные процессы. Он модулирует экспрессионный профиль макрофагов, подавляет выработку гамма-интерферона Th1-клетками и способствует активации Th2-реакции. Дисбаланс этих взаимодействий может в конечном итоге привести к неблагоприятным последствиям для пациентов. Так у пациентов с хроническими формами воспаления костной ткани уровень IL-4 значительно повышен [12].

IL-4 называют «прототипическим иммунорегуляторным цитокином». Как и многие другие цитокины, он может по-разному воздействовать на различные клетки-мишени. IL-4 играет важную роль в регуляции выработки антител, кроветворения и воспаления, а также в развитии эффекторных Т-клеточных реакций. Он вырабатывается только некоторыми активированными гемопоэтическими клетками, включая Т-клетки, тучные клетки, Fc ϵ RI (высокоаффинный рецептор для Fc-региона иммуноглобулина E) и базофилы. В зависимости от распределения в тканях и доступа к различным клеткам-мишеням IL-4, вырабатываемый Т-клетками и Fc ϵ RI-клетками, может оказывать совершенно разное влияние на эти иммунологические процессы. Исследования в этом направлении находятся на начальном этапе. Недавно были достигнуты успехи в определении сигналов, опосредованных Т-клетками и Fc ϵ RI-рецепторами, которые стимулируют экспрессию гена IL-4. Эти исследования показали, что существуют общие и специфичные для клеток сигнальные пути, которые регулируют выработку этого цитокина [13].

TNF- α в основном вырабатывается макрофагами. Он является эффективным медиатором иммунного воспаления и может способствовать резорбции костной ткани, активируя созревание остеокластов. Он может стимулировать выработку соответствующих цитокинов, увеличивать экспрессию молекул адгезии и способствовать активации нейтрофилов и Т-клеток. Он играет ключевую роль в патогенезе некоторых серьезных хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Являясь важным провоспалительным фактором, TNF- α может влиять на развитие и перимплантатных заболеваний и может быть использован в качестве дополнительного критерия для более точной диагностики перимплантатной инфекции [9, 14].

Изучая влияние *SNP IL4-589C>T* на продукцию IL-4 отмечена тенденция снижения его концентрации в сыворотке крови при носительстве генотипа -589T/T (табл. 5).

Уровень IL-4 в крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *IL-4(C589T)*, Ме [Q1–Q3]

Группа \ Генотип	C/C	C/T	T/T
Контроль (n = 92)	0,00 [0,00; 0,00] (n = 70)	0,90 [0,58; 1,45] (n = 19) $p = 0,006$	0,39 [0,38; 0,41] (n = 3) $p = 0,888$ $p_1 = 0,028$
Неосложненное течение (n = 92)	3,95 [3,12; 4,22] (n = 74)	2,06 [1,98; 2,19] (n = 16) $p < 0,001$	1,77 [1,76; 1,78] (n = 2) $p < 0,001$ $p_1 = 0,056$

Перипротезная инфекция (n = 90)	4,91 [4,79; 5,16] (n = 14)	4,15 [3,89; 4,41] (n = 31) p < 0,001	2,48 [2,12; 2,94] (n = 45) p < 0,001 p ₁ < 0,001
------------------------------------	-------------------------------	--	--

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом C/C; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом C/T.

При анализе уровня TNF-α в зависимости от носительства SNP гена *TNFα(G308A)* зафиксировано его высокое содержание при генотипе -308A/A и низкое при генотипе -308G/G (табл. 6).

Таблица 6

Уровень TNF-α в крови в зависимости от генотипа SNP гена *TNFα(G308A)*, Ме [Q1–Q3]

Группа \ Генотип	G/G	G/A	A/A
Контроль (n = 92)	0,00 [0,00; 0,00] (n = 67)	1,37 [0,72; 1,74] (n = 33) p < 0,001	2,10 [2,00; 2,20] (n = 2) p < 0,001 p ₁ < 0,001
Неосложненное течение (n = 92)	3,25 [2,91; 3,41] (n = 70)	3,67 [3,66; 3,79] (n = 19) p < 0,001	4,29 [4,24; 4,30] (n = 3) p < 0,001 p ₁ < 0,001
Перипротезная инфекция (n = 90)	2,27 [2,20; 2,36] (n = 10)	2,92 [2,6; 3,39] (n = 49) p < 0,001	4,40 [4,03; 4,66] (n = 31) p < 0,001 p ₁ < 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом G/G; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом G/A.

Данный факт может свидетельствовать о влиянии носительства мутантной гомозиготы SNP гена *IL4* на низкий уровень *IL-4*, а носительства мутантной гомозиготы SNP гена *TNFα* – на высокое содержание TNF-α [10, 11].

Однонуклеотидные полиморфизмы являются наиболее распространённым типом генетической изменчивости у людей. Исследования показали, что однонуклеотидные полиморфизмы, в частности переход от G к A в позиции 308, увеличивают выработку TNF-α в пять раз в лабораторных условиях. Этот переход связан с различными заболеваниями [14]. Показано, что генотипы GA, AA и A/G полиморфизма *TNFα* (+308) чаще встречаются при периимплантите и связаны с повышенным риском отторжения имплантата [15, 16]. Однако в других исследованиях утверждается, что *TNFα* (+308) не всегда влияет на развитие периимплантита, и что для усиления влияния генотипа *TNFα* (+308) необходимы другие факторы, например курение [9, 15]. Другое исследование показало, что аллельный тип GA повышает риск развития периимплантита только у пациентов азиатского происхождения [14], а другие аллели не повышают риск развития периимплантита [15].

IL-4 – это ген, расположенный на хромосоме 5q31-q33 [12, 13]. Полиморфизм -589C/T (rs2243250) был выявлен выше сайта инициации транскрипции. Предыдущие исследования показали, что наличие аллеля T этого полиморфизма усиливает связывание фактора транскрипции, что приводит к активации гена *IL-4*. Следовательно, это может повысить эффективность иммунологических реакций, в которых участвует *IL-4* [12]. В последние годы наблюдается всплеск исследований полиморфизмов гена *IL-4*. Было показано, что три функциональных полиморфизма (-589C/T, +4221C> A и -33C/T), идентифицированные выше сайта инициации транскрипции в *IL-4*, повышают эффективность *IL-4*-зависимых иммунных ответов [12].

При развитии периимплантной инфекции (ПИ) происходит воспаление костной ткани, которое приводит к её потере и аномальному костеобразованию [17]. Хроническая ПИ длинных костей обычно возникает в результате гематогенного распространения и локального распространения инфекции.

Иммунная дисфункция, нарушения обмена веществ, недоедание, употребление алкоголя и сосудистая недостаточность могут выступать в качестве факторов риска развития инфекции [17]. Доказано, что наиболее распространённым возбудителем гематогенного и посттравматического воспаления в области импланта является *Staphylococcus aureus*. Исследования показали, что при воспалении, вызванном *S. aureus*, происходит активация инфламмасомы [17, 18]. Активность каспазы-1 и уровень IL-18 повышаются в нейтрофилах и моноцитах в крови пациентов с *S. aureus* бактериемией, что может привести к инфекционному остеомиелиту, поддерживающему активацию инфламмасомы [17, 19]. Установлено, что токсин, вырабатываемый *S. aureus*, и АТФ значительно повышают экспрессию цитокинов за счёт активации TLR4 и NLRP3 в перитонеальных макрофагах мышей [17, 20].

В отличие от остеомиелита, вызванного бактериями, хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) и более тяжёлая мультифокальная форма хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (ХРМО) представляют собой аутовоспалительные заболевания костей с рецидивирующими клиническими симптомами, такими как боль, локальный отёк и нарушение подвижности костей, вызванные воспалением всех структур кости [21, 22]. Патогенез спорадического ХНО/ХРМО остаётся неясным. В моноцитах пациентов с ХНО/ХРМО наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-20 и пониженный уровень противовоспалительных цитокинов IL-19 и IL-10, а дисбаланс в экспрессии цитокинов может способствовать воспалительной потере костной массы [23]. Усиление регуляции дифференцировки и активации остеокластов, опосредованной IL-1 β , связано с активацией инфламмасомы [24]. Примечательно, что уровни мРНК каспазы-1 и IL-1 β были значительно повышены у пациентов с ХРМО на стадиях активной и ремиссии по сравнению с таковыми у здоровых контрольных групп, а экспрессия NLRP3, ASC, каспазы-1 и IL-1 β также была обнаружена в костных тканях пациентов с ХРМО. Метилирование ДНК *NLRP3* и *PYCARD*, кодирующего ASC, было снижено в моноцитах пациентов с криофагией по сравнению со здоровыми людьми, что привело к повышению экспрессии генов [25]. Снижение экспрессии IL-19 и IL-10, которое может быть вызвано снижением активности ERK1 и ERK2 и нарушением эпигенетического ремоделирования, также усиливает активацию инфламмасомы NLRP3 в моноцитах ХРМО, а рекомбинантный IL-19 или IL-10 значительно снижает уровень IL-1 β [17]. Кроме того, существуют три заболевания, связанные с хроническим мультифокальным стерильным остеомиелитом, которые могут быть вызваны мутациями в одном гене, в том числе дефицит антагониста рецептора IL-1 (мутации в *IL1RN*, кодирующем антагонист рецептора IL-1), синдром Маджида (LPIN2 мутации), а также PAPA, также вызывающие воспаление костей, опосредованное IL-1 β , что подчеркивает роль инфламмасом в их патогенезе [17].

Кроме того, патогенез периимплантита связан с рядом факторов, в том числе с воздействием биоплёнок, выделением ионов металлов и частиц из имплантатов, а также с инфильтрацией воспалительных клеток (например, полиморфно-ядерных лейкоцитов), что приводит к нарушению остеоинтеграции и отторжению имплантата [26]. Инвазия патогенов из биоплёнки на поверхности имплантата является критическим воспалительным стимулом при периимплантите из-за отсутствия эффективных эпителиальных барьеров [17]. Ионы металлов и частицы, выделяемые имплантатами и патогенами, вызывают активацию инфламмасом при периимплантите, тем самым способствуя потере костной ткани в основном за счёт усиления остеокластогенеза и воспаления [17].

Таким образом, клетки участвующие в иммунном ответе подвергаются воздействию различных дополнительных сигналов *in vivo*, которые могут влиять на их цитокин-продуцирующий фенотип. Эти внеклеточные сигналы и последующие внутриклеточные события, происходящие в ответ на них, к настоящему времени окончательно не определены. Изучение клеточно-специфической экспрессии цитокинов является важной целью, так как определение различий в сигнальных путях между клетками, приводящих к продукции цитокинов, открывает перспективы для селективного усиления или подавления цитокинов в определённых популяциях клеток *in vivo*.

Заключение.

Аллель -589T-, генотип -589T/T гена *IL-4* и аллель -308A- и генотип -308A/A гена *TNF α* ассоциируются с развитием перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования при

первичном остеоартрите. У пациентов на десятые сутки послеоперационного периода регистрируется повышение концентрации IL-4 и TNF α по сравнению с контрольными значениями. При носительстве генотипа -589T/T гена *IL-4* отмечается снижение уровня IL-4 в сыворотке крови, тогда как при носительстве генотипа -308A/A гена *TNF α* – повышение содержания TNF- α .

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Мироманов А.М. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Ешидоржиев Д.А. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи);

Миронова О.Б. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи);

Мироманова Н.А. – 20% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Коксартроз. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1 (дата обращения: 17.09.2025).
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Гонартроз. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1 (дата обращения: 17.09.2025).
3. Любимова Л.В., Павлова С.И., Николаев Н.С., и соавт. Возможность использования синовиальных С-реактивного белка, интерлейкина-6 и пресепсина в диагностике перипротезной инфекции. Травматология и ортопедия России. 2024. 30 (4). 5–13. doi: 10.17816/2311-2905-17578.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант. 2008. 552. ISBN 978-5-93929-171-2.
5. Указ Президента Российской Федерации 18.06.2024 № 529. Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоёмких технологий. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50755> (дата обращения: 17.09.2025).
6. Crawley F.P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. Zenodo. 2024. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13997192> (date of access: 13.05.2025).
7. McNally M., Sousa R., Wouthuyzen-Bakker M., et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. Bone Joint J. 2021. 103-B (1). 18–25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
8. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). Москва. Логосфера. 2022. 143. ISBN 9785986570884.
9. Jamshidy L., Tadakamadla S.K., Choubsaz P., Sadeghi M., Tadakamadla J. Association of IL-10 and TNF- α polymorphisms with dental peri-implant disease risk: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021. 18 (14). 7697. doi: 10.3390/ijerph18147697.
10. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589C>T и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита. Медицинская иммунология. 2018. 20 (6). 889–894. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894.
11. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Трубицын М.В. Влияние полиморфизма гена TNF α – 308G>A на экспрессию TNF α у больных с развитием хронического травматического

- остеомиелита в Забайкальском крае. Фундаментальные исследования. 2015. 1 (4). 783–788.
12. Zhen L., Sun Y., Gao J. Interleukin 4 gene polymorphisms and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Cytokine*. 2023. 169. 156282. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156282.
 13. Brown M.A., Hural J. Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Crit Rev Immunol*. 2017. 37 (2–6). 181–212. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.30.
 14. Zhang X., Zhu X., Sun W. Association between tumor necrosis factor- α (G-308A) polymorphism and chronic periodontitis, aggressive periodontitis, and peri-implantitis: a meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2021. 21 (3). 101528. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101528.
 15. Chmielewski M., Piloni A. Current molecular, cellular and genetic aspects of peri-implantitis disease: a narrative review. *Dent J (Basel)*. 2023. 11 (5). 134. doi: 10.3390/dj11050134.
 16. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I., Setien-Olarra A., García-De la Fuente A.M., Aguirre-Urizar J.M., Marichalar-Mendia X. Role of proinflammatory mutations in peri-implantitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent* 8. 2. 2022. <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00400-y>.
 17. Li Y., Ling J., Jiang Q. Inflammasomes in alveolar bone loss. *Front Immunol*. 2021. 12. 691013. doi: 10.3389/fimmu.2021.691013.
 18. Alippe Y., Mbalaviele G. Omnipresence of inflammasome activities in inflammatory bone diseases. *Semin Immunopathol*. 2019. 41 (5). 607–618. doi: 10.1007/s00281-019-00753-4.
 19. Rasmussen G., Idosa B.A., Bäckman A., et al. Caspase-1 inflammasome activity in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Microbiol Immunol*. 2019. 63 (12). 487–499. doi: 10.1111/1348-0421.
 20. Peng L., Jiang J., Chen T., et al. Toxic shock syndrome toxin 1 induces immune response via the activation of NLRP3 inflammasome. *Toxins (Basel)*. 2021. 13 (1). 68. doi: 10.3390/toxins13010068.
 21. Hedrich C.M., Morbach H., Reiser C., Girschick H.J. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis cno. *Curr Rheumatol Rep*. 2020. 22 (9). 52. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1.
 22. Zhao Y., Ferguson P.J. Chronic non-bacterial osteomyelitis and autoinflammatory bone diseases. *Clin Immunol*. 2020. 216. 108458. doi: 10.1016/j.clim.2020.108458.
 23. Buch K., Thuesen A.C.B., Brøns C., Schwarz P. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a review. *Calcif Tissue Int*. 2019. 104 (5). 544–53. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0.
 24. Hofmann S.R., Kapplusch F., Mäbert K., Hedrich C.M. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)-a systematic review. *Mol Cell Pediatr*. 2017. 4 (1). 7. doi: 10.1186/s40348-017-0073-y.
 25. Brandt D., Sohr E., Pablik J., et al. CD14⁺ monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol*. 2018. 196. 77–84. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.011.
 26. Bressan E., Ferroni L., Gardin C., et al. Metal nanoparticles released from dental implant surfaces: potential contribution to chronic inflammation and peri-implant bone loss. *Materials (Basel)*. 2019. 12 (12). 2036. doi: 10.3390/ma12122036.

References:

1. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Coxarthrosis. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1 (accessed: 17.09.2025) In Russian.
2. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Gonarthrosis. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1 (accessed: 17.09.2025). In Russian.
3. Lyubimova L.V., Pavlova S.I., Nikolaev N.S., et al. Possibility of using synovial C-reactive protein, interleukin-6 and presepsin in the diagnosis of periprosthetic infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024. 30 (4). 5–13. doi: 10.17816/2311-2905-17578. In Russian.
4. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: Foliant. 2008. 552. ISBN 978-5-93929-171-2. In Russian.
5. Decree of the President of the Russian Federation of June 18, 2024, No. 529. On approval of priority areas of scientific and technological development and the list of the most important science-intensive technologies. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50755> (date of access: September 17, 2025). In Russian.

Russian.

6. Crawley F.P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. Zenodo. 2024. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13997192> (date of access: 13.05.2025).
7. McNally M., Sousa R., Wouthuyzen-Bakker M., et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021. 103–B (1). 18–25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
8. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). Moscow. Logosfera. 2022. 143. ISBN 9785986570884. In Russian.
9. Jamshidy L., Tadakamadla S.K., Choubsaz P., Sadeghi M., Tadakamadla J. Association of IL-10 and TNF- α polymorphisms with dental peri-implant disease risk: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. 18 (14). 7697. doi: 10.3390/ijerph18147697.
10. Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A. IL4-589C>T gene polymorphism and expression of interleukin-4 in patients with developing chronic traumatic osteomyelitis. *Medical Immunology (Russia). Meditsinskaya Immunologiya.* 2018. 20 (6). 889–894. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894. In Russian.
11. Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A., Trubitsyn M.V. The influence of the TNF α gene polymorphism – 308G>A on the expression of TNF α in patients with the development of chronic traumatic osteomyelitis in the Trans-Baikal Territory. *Fundamental research.* 2015. 1 (4). 783–788 In Russian.
12. Zhen L., Sun Y., Gao J. Interleukin 4 gene polymorphisms and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Cytokine.* 2023. 169. 156282. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156282.
13. Brown M.A., Hural J. Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Crit Rev Immunol.* 2017. 37 (2–6). 181–212. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.30.
14. Zhang X., Zhu X., Sun W. Association between tumor necrosis factor- α (G-308A) polymorphism and chronic periodontitis, aggressive periodontitis, and peri-implantitis: a meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2021. 21 (3). 101528. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101528.
15. Chmielewski M., Piloni A. Current molecular, cellular and genetic aspects of peri-implantitis disease: a narrative review. *Dent J (Basel).* 2023. 11 (5). 134. doi: 10.3390/dj11050134.
16. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I., Setien-Olarra A., García-De la Fuente A.M., Aguirre-Urizar J.M., Marichalar-Mendia X. Role of proinflammatory mutations in peri-implantitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent* 8, 2 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00400-y>.
17. Li Y., Ling J., Jiang Q. Inflammasomes in alveolar bone loss. *Front Immunol.* 2021. 12. 691013. doi: 10.3389/fimmu.2021.691013.
18. Alippe Y., Mbalaviele G. Omnipresence of inflammasome activities in inflammatory bone diseases. *Semin Immunopathol.* 2019. 41 (5). 607–618. doi: 10.1007/s00281-019-00753-4.
19. Rasmussen G., Idosa B.A., Bäckman A., et al. Caspase-1 inflammasome activity in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Microbiol Immunol.* 2019. 63 (12). 487–499. doi: 10.1111/1348-0421.
20. Peng L., Jiang J., Chen T., et al. Toxic shock syndrome toxin 1 induces immune response via the activation of NLRP3 inflammasome. *Toxins (Basel).* 2021. 13 (1). 68. doi: 10.3390/toxins13010068.
21. Hedrich C.M., Morbach H., Reiser C., Girschick H.J. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis cno. *Curr Rheumatol Rep.* 2020. 22 (9). 52. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1.
22. Zhao Y., Ferguson P.J. Chronic non-bacterial osteomyelitis and autoinflammatory bone diseases. *Clin Immunol.* 2020. 216. 108458. doi: 10.1016/j.clim.2020.108458.
23. Buch K., Thuesen A.C.B., Brøns C., Schwarz P. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a review. *Calcif Tissue Int.* 2019. 104 (5). 544–53. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0.
24. Hofmann S.R., Kapplusch F., Mäbert K., Hedrich C.M. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)-a systematic review. *Mol Cell Pediatr.* 2017. 4 (1). 7. doi: 10.1186/s40348-017-0073-y.
25. Brandt D., Sohr E., Pablik J., et al. CD14+ monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol.* 2018. 196. 77–

84. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.011.

26. Bressan E., Ferroni L., Gardin C., et al. Metal nanoparticles released from dental implant surfaces: potential contribution to chronic inflammation and peri-implant bone loss. *Materials (Basel)*. 2019. 12 (12). 2036. doi: 10.3390/ma12122036.

Информация об авторах:

1. **Мироманов Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, первый проректор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, e-mail: miromanov_a@mail.ru, SPIN: 3984-4033, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>;
2. **Ешидоржиев Дамдин Альбертович**, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: damdin_albertovich@bk.ru, SPIN: 2839-4432, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9338-1646>;
3. **Миронова Ольга Борисовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: omironova4@mail.ru, SPIN: 4927-1286, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>;
4. **Мироманова Наталья Анатольевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, e-mail: detinf-chita@mail.ru, SPIN: 7622-2120, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>.

Author information:

1. **Miromanov A.M.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Vice-Rector, Vice-Rector for Medical Work, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: miromanov_a@mail.ru, SPIN: 3984-4033, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>;
2. **Eshidorzhiev D.A.**, Postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: damdin_albertovich@bk.ru, SPIN: 2839-4432, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9338-1646>;
3. **Mironova O.B.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: omironova4@mail.ru, SPIN: 4927-1286, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>;
4. **Miromanova N.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Infections, e-mail: detinf-chita@mail.ru, SPIN: 7622-2120, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2025_3_85

УДК 577.121.4:[612+616]

Тепляшина Е.А.

РОЛЬ СУКЦИНАТА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА:**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ***ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет**имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия,**г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1***Резюме.**

Центральным звеном энергетического метаболизма клетки выступают субстраты и ферменты цикла Кребса, а также электрон-транспортной цепи митохондрий. Метаболиты цикла Кребса присутствуют также в кровотоке и выполняют важные функции, находясь за пределами цикла. Цель настоящего обзора заключается в установлении новых представлений о механизмах действия сукцината при стрессовых ситуациях с учетом механизма субстратного фосфорилирования.

Для изучения научных достижений в области энергетического метаболизма использовались такие методы как системно-структурный и сравнительный. Использование обозначенных методов позволило представить авторскую схему, отображающую общие закономерности метаболических изменений сукцината при гипоксии, воспалении и опухолевом росте.

На основе имеющихся литературных данных представлены молекулярные механизмы действия сукцината, ассоциированные с развитием патологических состояний. Рассмотрены особенности действия фермента сукцинатдегидрогеназы. Установлено, что энергозависимые процессы доминируют в поддержании функциональных систем организма. Выявлены потенциальные молекулярные маркеры, отражающие реальную ценность в отслеживании динамики патологического процесса.

Сформулирован вывод о необходимости дальнейшего изучения роли сукцината в энергетическом гомеостазе клетки как для фундаментальной науки, так и для клинической медицины.

Ключевые слова: сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, энергетический обмен, гипоксия, воспаление, опухолевый рост

Teplyashina E.A.

THE ROLE OF SUCCINATE IN METABOLISM REGULATION:**PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS***Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka St.,**Krasnoyarsk, Russia, 660022***Abstract.**

The central link in the cell's energy metabolism are the substrates and enzymes of the Krebs cycle, as well as the electron transport chain of the mitochondria. Metabolites of the Krebs cycle are also present in the bloodstream and perform important functions outside the cycle. The aim of this review is to establish new concepts on the mechanisms of action of succinate in stress situations, taking into account the mechanism of substrate phosphorylation.

To study scientific achievements in the field of energy metabolism, such methods as system-structural and comparative were used. The use of the designated methods allowed us to present the author's scheme, displaying the general patterns of metabolic changes in succinate during hypoxia, inflammation and tumor growth.

Molecular mechanisms of succinate action associated with the development of pathological conditions have

been identified. The features of the action of the enzyme succinate dehydrogenase are considered. It has been established that energy-dependent processes dominate in maintaining the main functional systems of the body. Potential molecular markers that reflect real value in monitoring the dynamics of the pathological process have been identified.

A conclusion is formulated about the need for further study of the role of succinate in cellular energy homeostasis for both fundamental science and clinical medicine.

Keywords: *succinate, succinate dehydrogenase, energy metabolism, hypoxia, inflammation, tumor growth*

Введение.

Современный уровень развития фундаментальной науки предполагает необходимость обращения к истории основных химических и биохимических открытий, а также концептуальных достижений медицинской науки. Причем рассмотрение таких открытий допустимо осуществлять в тесном пересечении как химических, так и биологических исследований.

Научный интерес вызывают взаимопревращения молекул под действием катализируемых ферментов в биохимических реакциях цикла Кребса. Изучения роли сукцината как интермедиата цикла Кребса является важной областью исследований со стороны фундаментальной и клинической медицины.

Впервые сукцинат был выделен и идентифицирован немецким химиком G. Agricola в 1546 г. из янтаря методом сухой перегонки. Позже, в 1920 г. было установлено, что сукцинат (янтарная кислота при физиологическом pH крови) синтезируется в процессе окисления углеводов. Следующие научные открытия провел биохимик А. Szent-Gyorgyi. Они были связаны с изучением механизма окисления углеводов. В этом процессе сукцинат выполнял роль переносчика водорода при аэробном дыхании, а в 1937 г. немецким биохимиком Н.А. Krebs был открыт цикл лимонной кислоты, или цикл трикарбоновых кислот – один из фундаментальных процессов метаболизма [1]. Понимание ключевых механизмов обмена веществ является актуальным направлением в молекулярной биологии и выступает основой для решения многих медицинских вопросов.

Достаточно долгое время сукцинат рассматривали исключительно как промежуточный продукт цикла Кребса. Однако, согласно современным научным данным, синтез сукцината может проходить параметаболическим путем, то есть без участия ферментов [2]. Это можно наблюдать, например, в процессе окислительного стресса. При этом активность ферментов цикла Кребса значительно снижена, а такой метаболит как α -кетоглутарат синтезируется посредством реакции трансаминирования. Накопление этого метаболита в сочетании с полной инактивацией ключевого фермента α -кетоглутаратдегидрогеназы способствует неферментативному декарбоксилированию α -кетоглутарата, в результате которого образуется сукцинат [3].

При этом важно отметить, что в 1970 г. Г. Кребс высказал предположение о том, что некоторые интермедиаты цикла Кребса (сукцинат и фумарат) могут накапливаться в межклеточном пространстве в патологических условиях, например в условиях ишемического поражения. Исследования, проведенные с использованием изотопной ^{13}C -меткой, показали, что в условиях дефицита кислорода сукцинат, не являясь НАД-зависимым субстратом, свободно окисляется в дыхательной цепи. Также, при наличии пула фумарата в клетке возможен дополнительный биохимический путь «малат-фумарат-сукцинат», посредством которого поддерживается окислительное фосфорилирование в условиях полного отсутствия кислорода [4]. Таким образом, даже при недостаточном кровоснабжении, концентрация сукцината может поддерживаться или возрастать за счет альтернативных биохимических путей.

Транспорт сукцината из митохондриального матрикса в цитозоль осуществляется при помощи интегрального мембранного белка, который кодируется геном SLC25A10. Этот белок транспортирует малонат, малат и сукцинат через внутреннюю митохондриальную мембрану в обмен на фосфат, сульфат и тиосульфат посредством механизма антипорта. Этот механизм поставляет субстраты для таких биохимических процессов, как – цикл Кребса, глюконеогенез, орнитинный цикл, синтез жирных кислот. На следующем этапе при помощи белков поринов сукцинат проходит через мембрану митохондрий. Затем сукцинат выводится из цитозоля в кровоток [5]. Учитывая важную роль

сукцината и существования в этом контексте важного метаболического взаимодействия между субстрата цикла Кребса интересным для понимания является то, как сукцинат влияет на физиологические функции и на развитие патологических состояний.

Особенности строения сукцинатного рецептора GPR91.

В современной литературе всё чаще освещаются достаточно редкие функции, характерные для сукцината, выходящие за рамки его традиционной роли в метаболизме. Это связано с тем, что сукцинат является специфическим лигандом для рецептора, сопряженного с G-белком – GPR91 (SUCNR1). В структуре сукцинатного рецептора преобладают такие аминокислоты, как аргинин и гистидин. Связывание сукцината с GPR91 приводит к проявлению гормоноподобного действия данного метаболита в различных органах и тканях. Впервые GPR91 был идентифицирован в почках (клетки юкстагломерулярного аппарата), позже экспрессия этого рецептора была выявлена в печени, селезенке и кишечнике. Экспрессия сукцинатного рецептора характерна также для лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Установлено, что GPR91 может запускать разнообразные внутриклеточные сигнальные пути, скорость которых во многом определяется концентрацией сукцината [6]. Таким образом может регулироваться иммунитет и тканевый гомеостаз.

В дополнение можно отметить, что физиологические функции сукцинатного рецептора обеспечивают устранение энергетического дефицита, вызванного кислородной недостаточностью.

В головном мозге SUCNR1 представлен двумя формами – Gαq- и Gαi-сопряженный рецептор. Активация Gαi-сопряженного рецептора осуществляется посредством ингибирования аденилатциклазного сигнального пути и запуска сигнальных каскадов протеиназ ERK1/2. Путь активации во многом зависит от концентрации сукцината. Указанные ферменты контролируют многие клеточные процессы, а именно – пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток, а также выработку факторов роста [7]. Эти научные данные позволят разработать новые перспективы для решения медико-биологических задач, направленных на расшифровку патогенеза заболеваний, связанных с воспалительным процессом.

Согласно исследованию, проведенному Krzak et al. в 2021 г. установлено, что сукцинатный рецептор может использоваться как маркер патологических состояний, связанных с ишемией, гипоксией или воспалением [8]. Так, при возникновении гипоксии или ишемии выработка янтарной кислоты увеличивается, что позволяет рассматривать сукцинат как маркер экстремального состояния. В этом случае посредством активации сукцинатного рецептора SUCNR1 запускаются адаптивные механизмы, действие которых направлено на восстановление энергетического и кислородного дефицита, ангиогенеза, пролиферации клеток, артериального давления [9]. При этом стимулируется выработка эндотелиального фактора роста (VEGF). Экспрессия этого фактора роста опосредуется выделением арахидоновой кислоты в клетке, с последующим высвобождением простагландина E2 под влиянием циклооксигеназы-2. В результате наблюдается активация рецепторов простагландина EP4. В целом эффект реваскуляризации клеток головного мозга направлен на снижение последствий после гипоксии или ишемии [10].

Таким образом, перечисленные клеточные процессы требуют значительного количества энергии. Следовательно, это указывает на прямую взаимосвязь между функциональной активностью сукцината и соответствующими метаболическими преобразованиями.

Молекулярно-биологическая характеристика сукцинатдегидрогеназы (СДГ).

Всё большее количество экспериментальных и клинических данных доказывают тесную взаимосвязь между энергетическими и обменными процессами [11, 12]. При этом митохондриальные ферменты имеют особое значение. Особого внимания заслуживает СДГ – ключевой фермент в регуляции аэробного дыхания, а также супрессор опухолевого процесса [13]. По классификации этот фермент относится к классу оксидоредуктаз. Механизмы регуляции этого фермента позволяют переключать клетку с одного метаболического пути на другой. Это связано с тем, что СДГ, с одной стороны, участвует в цикле Кребса и обеспечивает прямой перенос водорода с субстрата на

флавопротеин, не проявляя при этом НАД-активность, а с другой стороны – этот фермент участвует в передаче восстановленных эквивалентов дыхательной цепи на уровне убихинона [14]. Таким образом, можно сказать о том, что изучение активности этого фермента имеет решающее значение для поддержания биологической системы в функционально-активном состоянии.

СДГ является мембраносвязанным ферментом и имеет достаточно сложную структуру, включающую несколько субъединиц СДГ-А, СДГ-В, СДГ-С, СДГ-Д [15]. Также установлено, что такие митохондриальные белки, как СДГ-AF1 и СДГ-AF2, необходимы для сборки четвертичной глобулы фермента. Примечательно, что субъединицы СДГ-С и СДГ-Д обладают гидрофобными свойствами, благодаря которым фермент фиксируется на внутренней митохондриальной мембране и приобретает стабильность, а субъединицы СДГ-А и СДГ-В расположены во внеклеточном матриксе и гидрофильны по своей природе. В формировании каталитического центра фермента участвуют субъединицы А и В. СДГ-А содержит флавин-адениндинуклеотидный домен (FAD) и формирует сайт для взаимодействия фермента с субстратом. СДГ-В содержит три железо-серных кластера, которые обеспечивают транспорт двух электронов на убихинон в дыхательной цепи, расположенной в матриксе митохондрий. Субъединица В выполняет также связующую роль между остальными субъединицами ферментативного комплекса [16]. Следовательно, можно предположить, что железо-серные центры субъединицы В интересны с точки зрения перспективных разработок вакцин-кандидатов, направленных на индукцию клеточного иммунитета.

Регуляция каталитической активности СДГ играет важную роль в накоплении сукцината. Было доказано, что мутации в гене-фермента СДГ приводят к снижению активности этого фермента и к накоплению продукта реакции – сукцината [17]. Следовательно, это может косвенно влиять на увеличение синтеза активных форм кислорода в митохондриях. Примечательно и то, что аномальная экспрессия СДГ, вызванная дефектом субъединицы В (СДГ-В), свидетельствует о развитии нейроэндокринных опухолей и выступает важным прогностическим фактором. Таким образом, полифункциональные свойства, местоположение, функции и структура СДГ позволяют рассматривать этот фермент в качестве молекулы-мишени для выявления различных заболеваний.

Значение процесса сукцинирования белков в регуляции метаболизма.

Для регуляции многих метаболических процессов важное значение имеет процесс сукцинирования. Недавние исследования показали, что именно эта разновидность пост-трансляционной модификации белков способствует модуляции метаболизма путем воздействия на центральные биохимические процессы, такие, например, как цикл Кребса. При этом оказывается влияние на экспрессию генов или изменение активности ключевых ферментов [18].

Установлено, что сукцинат может играть двоякую роль и рассматривается как метаболическая и неметаболическая молекула в зависимости от его распределения. В митохондриях сукцинат участвует как в анаболических, так и в катаболических реакциях. В цитозоле повышенный уровень цитозольного сукцината может ускорять пост-трансляционную модификацию белков за счет сукцинирования [19].

Сукцинирование представляет собой одну из наиболее значимых разновидностей пост-трансляционной модификации белков. Сукцинирование имеет решающее значение в активации метаболических ферментов, эпигенетической регуляции злокачественного перерождения клеток, инвазивности и опухолевом росте клеток [20, 21]. Так, сукцинат усиливает сукцинирование белка Cdc42 с последующим подавлением его ГТФазной активности. Это приводит к угнетению пролиферации нервных стволовых клеток и негативно сказывается на восстановлении нейронов после ишемически-реперфузионного повреждения [22].

В реакциях этого типа сукцинил-КоА соединяется с белком посредством амидной связи. В связи с этим в белках может выявляться значительное количество сукцината. Процесс сукцинирования может протекать как в присутствии ферментов, так и самостоятельно. Во многих исследованиях отмечается, что сукцинил-КоА обладает достаточно высокой химической активностью. Процесс десукцинирования локализован в ядре и играет ключевую роль для процесса репарации ДНК [23].

Установлено, что регуляцию процессов сукцинилирования и десукцинилирования осуществляют белки сиртуины (sirtuins), известные как регуляторы многих физиологических функций. Сиртуины проявляют ферментативную активность – деацетилазную, деацилазную и АДФ-рибозилтрансферазную. Такая многофакторная регуляторная система сиртуинов охватывает клеточный метаболизм и функциональную активность митохондрий [24].

Процесс десукцинилирования катализируется высоконсервативным ядерным белком SIRT7, который также участвует в компактизации хроматина и поддержании стабильности генома [25]. Известны ещё ряд представителей этого класса белков, играющих важное значение для протекания биохимических процессов [26]. Так, ядерный белок SIRT1 подавляет гликолиз [27], а цитозольный белок SIRT3 активирует протеиновый комплекс – pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) инфламмасому [28].

Для регуляции физиологических функций крайне важно поддержание баланса между процессами сукцинилирования и десукцинилирования. Существует мнение о том, что нарушение равновесия между этими процессами может приводить к различным заболеваниям, включая воспалительные. Изучена роль цитозольного белка SIRT5 в инициации и развитии опухолей [29]. Преобладание сукцинилирования над десукцинилированием может изменять активность белка SIRT5 и косвенно влиять на рост опухолевых клеток [30].

Установлено, что скорость реакции сукцинилирования лизина значительно повышается во время опухолевого процесса, вероятно это связано с тем, что именно этот метаболический процесс регулирует энергетический метаболизм опухолевых клеток. Известно, что мутации в гене ключевого фермента ЦТК – изоцитратдегидрогеназы блокируют сукцинатдегидрогеназную реакцию и приводят к повышению уровня сукцинил-КоА, опосредуя метаболизм опухолевых клеток [31]. Интересно, что при гипоксии наблюдается преобладание сукцинилирования над десукцинилированием. Таким образом, регуляция данных процессов важна для понимания патобиохимических закономерностей заболеваний, связанных с гипоксией, воспалением или злокачественным ростом.

Роль сукцината в развитии патологических состояний.

Сложная динамика развития гипоксического поражения органов и тканей показывает вовлеченность в него множества функциональных и метаболических систем. Эти системы контролируют развитие патологического процесса и участие в нём сукцината на разных уровнях – организменном, клеточном и молекулярном [32]. При гипоксии наблюдается недостаточное поступление кислорода к тканям организма и/или нарушение утилизации его клетками. При этом нарушаются процессы биологического окисления и энергетического обмена и снижается активность митохондриальных ферментов, в том числе ферментов цикла Кребса [33]. В результате возникает дефицит энергии, преобладание катаболических реакций, снижение пула гликогена, усиление реакций протеолиза. Это приводит к метаболическому перепрограммированию клеток [34]. Данное наблюдение объясняет возникновение гипоксических очагов воспаления, а накопление сукцината усиливает воспалительную реакцию и иммунный ответ.

Считается, что накопление сукцината может возникать в результате мутаций гена СДГ и снижения его активности. Этот фермент способен стабилизировать структуру белка HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) в активированных макрофагах, особенно это выражено при ингибировании активности фермента пролилгидроксилазы. Белок HIF-1 α является субъединицей гетеродимерного транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1. При этом стабильность этого фактора зависит от клеточного кислорода. В результате наблюдается индукция синтеза провоспалительного цитокина – интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) за счет HIF-1-зависимого сигнального пути [35]. Усиление продукции цитокинов наблюдается за счет синергического взаимодействия с лигандами и фактором некроза опухоли- α (ФНО- α).

В основе многих патологических состояний, связанных с нарушением кровоснабжения паренхиматозного органа, с последующей реперфузией (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, повреждение почек) лежит образование активных форм кислорода митохондриями [36]. Это приводит к запуску каскада ферментативных реакций, накоплению сукцината и возникновению необратимых

эндотелиальных повреждений клеток. При ишемии гипоксические условия вызывают снижение митохондриального дыхания и накопление сукцината. Последующая реперфузия способствует окислению сукцината ферментом СДГ. Затем нарушается транспорт электронов в митохондриях и образуются активные формы кислорода. Таким образом развивается окислительное повреждение клеток и тканей. В целом это демонстрирует важность изучения взаимосвязи патологических состояний с развивающимися метаболическими нарушениями. Ведь именно на этом уровне закладываются регуляторные воздействия и формируются ответные реакции организма.

Интересная гипотеза была описана в исследованиях J. Eniafe и S. Jiang (2021 г.) в отношении расшифровки механизмов канцерогенеза у пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой. Суть механизма сводилась к наличию мутаций в генах субъединиц фермента СДГ-В, СВГ-С, СДГ-Д. Параллельно у пациентов были выявлены нейроэндокринные и ненейроэндокринные новообразования различных локализаций [37]. Таким образом, подтверждается функция СДГ как супрессора опухолей, а также обосновывается онкогенная роль сукцината в качестве метаболита прогрессирования рака.

В условиях гипоксии накопление сукцината в макрофагах M1 ассоциировано с активацией Toll-подобного пути и соответствующего рецептора TLR4. При активации липополисахаридов (ЛПС) запускается TLR4 сигнальный путь, который нарушает работу цикла Кребса и стабилизирует фактор HIF-1 α . В результате наблюдается метаболическое перепрограммирование, способствующее накоплению сукцината [37]. В этом случае стоит отметить о два пути накопления сукцината. Первый путь ассоциирован с метаболизмом глутамина («ГАМК-шунт»), активация которого происходит за счет повышенного уровня ГАМК и её транспортеров. Второй путь связан с ингибированием фермента СДГ под влиянием различных факторов, например гипоксии или сниженного уровня НАД⁺, вызванного избыточным количеством ЛПС.

Ряд исследований указывает на вклад сукцината в стимулирование дендритных клеток. При этом сукцинат действует как хемокин, способствуя миграции дендритных клеток в лимфатические узлы. Также сукцинат способен стабилизировать HIF-1 α через сукцинатный рецептор в различных опухолях и активированных макрофагах [38]. Кроме того, были выявлены мутации в гене СДГ в различных типах рака. Косвенно это может указывать на возможные механизмы, приводящие к избыточному накоплению сукцината. Следовательно, этот метаболит может обладать опухолеобразованием и даже индуцировать пост-трансляционные модификации белков посредством сукцинилирования.

Подводя итог вышеизложенному, можно отметить, что участие сукцината в физиологических и патофизиологических процессах весьма разнообразно и возможно благодаря субстратному и рецепторному механизмам. При этом роль сукцината в энергетическом обмене клетки обусловлена не только участием в ферментативных реакциях цикла Кребса, но и обеспечением внутриклеточной передачи сигнала. Детальное изучение ключевых механизмов энергетического метаболизма важно для понимания биохимических процессов в норме, расшифровки патофизиологических механизмов, а также идентификации молекулярных молекул-маркеров метаболизма. На схеме 1 представлены ключевые патобиохимические взаимодействия сукцината и фермента СДГ, возникающие на фоне развития гипоксии, воспалительного процесса и злокачественного роста.

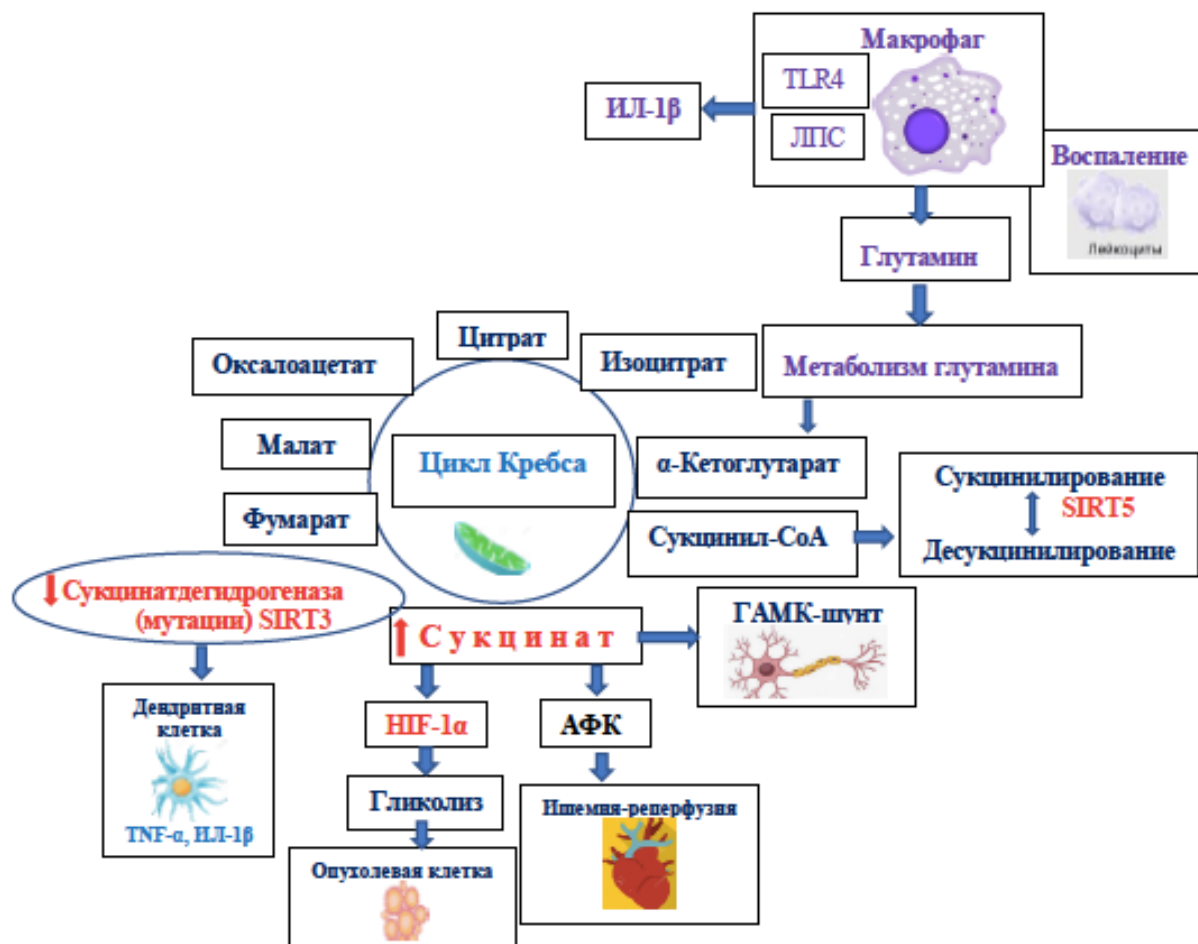


Схема 1. Ключевые патобиохимические взаимодействия сукцината и СДГ в развитии гипоксии, воспалительного процесса и злокачественного роста

Заключение.

Таким образом, цикл Кребса и дыхательная цепь митохондрий являются неотъемлемыми регуляторными процессами, обеспечивающими активацию компенсаторных клеточных механизмов. Это достигается благодаря:

- синтезу энергии в условиях дефицита кислорода, с участием сукцината и СДГ;
- сукцинатзависимой стабилизации фактора HIF-1 α с проявлением его транскрипционной активности;
- формированию сукцинатзависимой устойчивости организма к гипоксическим условиям.

Энергетический гомеостаз клетки находится в прямой зависимости от метаболизма сукцината. Небольшое его отклонение может вызвать существенное нарушение функций организма. Следовательно, изучение клеточных и молекулярных механизмов действия сукцината в норме и патологии достаточно важно для понимания патофизиологических механизмов, ассоциированных с воспалительным процессом, злокачественным перерождением клеток либо гипоксическим поражением клеток и тканей организма.

Сведения о вкладе автора.

Тепляшина Е.А. – сбор, анализ литературы и интерпретация данных по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Написание научного обзора не имело внешнего финансирования. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствует научной специальности:

3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Martínez-Reyes I., Chandel N. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun.* 2020. 11 (1): 102. doi:10.1038/s41467-019-13668-3.
2. Arnold P.K., Finley L.W.S. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J Biol Chem.* 2023. 299 (2). 102838. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102838.
3. Liu X., Zhao G., Sun S., et al. Biosynthetic Pathway and Metabolic Engineering of Succinic Acid. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.843887>.
4. Zhang W., Lang R. Succinate metabolism: a promising therapeutic target for inflammation, ischemia/reperfusion injury and cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2023. 11:1266973. doi: 10.3389/fcell.2023.1266973.
5. Ahmed A., Iaconisi G.N., Molfetta D. Di, Coppola A.C., Singh A., Bibi A., Capobianco L., Palmieri L., Dolce V., Fiermonte G. *J. Mol. Sci.* 2025. 26 (1). 92. <https://doi.org/10.3390/jms26010092>.
6. Atallah R., Olschewski A., Heinemann A. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: Roles of SDH, HIF1alpha and SUCNR1. *Biomedicines.* 2022. 10:3089. doi:10.3390/biomedicines10123089.
7. Shichkova P., Coggan J.S., Keller D. Brain Metabolism in Health and Neurodegeneration: The Interplay Among Neurons and Astrocytes. *Cells.* 2024. 13 (20). 1714. <https://doi.org/10.3390/cells13201714>.
8. Krzak G., Willis C.M., Smith J.A., Pluchino S., Peruzzotti-Jarrett L. Succinate receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation. *Trends Immunol.* 2021. 42 (1). 45–58. doi: 10.1016/j.it.2020.11.004.
9. Guo Y., Cho S.W., Saxena D., Li X. Multifaceted Actions of Succinate as a Signaling Transmitter Vary with Its Cellular Locations. *Endocrinol Metab.* 2020. 35 (1). 36–43. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.36.
10. Eastin T.M., Dye J.A., Pillai P., et al. Delayed revascularization in acute ischemic stroke patients. *Front. Pharmacol.* 2023. 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1124263>.
11. Эльбекьян К.С., Маркарова Е.В., Унанян Л.С., и соавт. Сукцинатдегидрогеназа как новая мишень для связывания мелатонина в комплексном лечении сахарного диабета // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 3. С. 221–231. doi:10.22363/2313-0245-2022-26-3-221-231.
12. Шодиев Д.Р., Звягина В.И., Рябова М.Н., Марсянова Ю.А. Сукцинат-рецепторная система костно-хрящевой ткани у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартрита. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024. 27 (4). 42–49. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-04-06>.
13. Cao K., Xu J., Cao W., et al. Assembly of mitochondrial succinate dehydrogenase in human health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2023. 207. 247–259. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.023.
14. Esteban-Amo M.J., Jimenez-Cuadrado P., Serrano-Lorenzo P. Succinate Dehydrogenase and Human Disease: Novel Insights into a Well-Known Enzyme. *Biomedicines.* 2024. 12 (9). 2050. doi: 10.3390/biomedicines12092050.
15. Wang Q., Li M., Zhou Y., Zhou Y., Yan J. Succinate dehydrogenase complex subunit C: Role in cellular physiology and disease. *Exp Biol Med.* 2023. 248 (3). 263–270. doi: 10.1177/15353702221147567.
16. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.-C., Yang G.-Fu The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cell Mol Life Sci.* 2019. 76 (20). 4023–4042. doi: 10.1007/s00018-019-03200-7.
17. Benit P., Goncalves J., Knoury R.El., et al. Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Biomedicine.* 2022. 10 (8). 1788. doi:10.3390/biomedicines10081788.
18. Hou X., Chen Y., Li X., et al. Protein succinylation: regulating metabolism and beyond. *Front Nutr.* 2024. 11. 1336057. doi: 10.3389/fnut.2024.1336057.

19. Mu R., Ma Z., Lu C., et al. Role of succinylation modification in thyroid cancer and breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2021. 11 (10) : 4683–4699.
20. Yang Y., Tapias V., Acosta D., et al. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2022. 13 : 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
21. Huang L.Y., Ma J.-Y., Song J.-X., et al. Ischemic accumulation of succinate induces Cdc42 succinylation and inhibits neural stem cell proliferation after cerebral ischemia/reperfusion. *Neural Regen Res.* 2022. 18 (5). 1040–1045. doi: 10.4103/1673-5374.355821.
22. Zhang J., Han Zi-Q., Wang Y., He Q.-Yu Alteration of mitochondrial protein succinylation against cellular oxidative stress in cancer. *Mil Med Res.* 2022. 9:6. doi: 10.1186/s40779-022-00367-2.
23. Wu Q.J., Zhang T.N., Chen H.H., et al. Zheng G. The sirtuin family in health and disease. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 51. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.
24. Yang Y., Tapias V., Acosta D., et al. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2022. 13. 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
25. Kosciuk T., Wang M., Hong J.Y., Lin H. Updates on the epigenetic roles of sirtuins. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 5. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.
26. Chen C., Zhou M., Ge Y., Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways. *Mech. Ageing Dev.* 2020. 187. doi: 10.1016/j.mad.2020.11.
27. Pande S., Raisuddin S. Molecular and cellular regulatory roles of sirtuin protein. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022. 7. 402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.
28. Yang L., Ma X., He Y., et al. Sirtuin 5: a review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors. *Sci. China Life Sci.* 2017. 60 (3). 249–256. doi:10.1007/s11427-016-0060-7.
29. Ke Z., Shen K., Wang Li, et al. Emerging roles of mitochondrial sirtuin SIRT5 in succinylation modification and cancer development. *Front. Immunol.* 2025. 16. doi.org/10.3389/fimmu.2025.1531246.
30. Marquez J., Flores J., Kim, et al. Rescue of TCA Cycle Dysfunction for Cancer Therapy. *J Clin Med.* 2019. 8 (12). 2161. doi: 10.3390/jcm8122161.
31. Chen P.-S., Chiu W.-T., Hsu P.-L., et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci.* 2020. 27: 63: doi: 10.1186/s12929-020-00658-7.
32. Laird M., Ku J.C., Raiten J., et al. Mitochondrial metabolism regulation and epigenetics in hypoxia. *Frontiers in Physiology.* 2024. 15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1393232>.
33. Zong Y., Liao P., Chen L., et al. Mitochondrial dysfunction: mechanism and advances in therapy. *Signal Transduction and targeted therapy.* 2024. 9. 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
34. Huang H., Li G., He Y., et al. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2024. 15. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404441.
35. Dambrova M., Zuurbier C.J., Borutaite V., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. 2021. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2021. 165. 24–37. 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.036.
36. Eniafe J., Jiang S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. *Oncogene.* 2021. 40 (19). 3351–3363. doi: 10.1038/s41388-020-01639-8.
37. Kim H.-J., Kim H., Lee J.-H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun. Ageing.* 2023. 20 (67). doi: 10.1186/s12979-023-00383-3.
38. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-inducible factor 1 and mitochondria: an intimate connection. *Biomolecules.* 13 (1). 50. doi:10.3390/biom13010050.

References:

1. Martínez-Reyes I., Chandel N. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun.* 2020. 11 (1): 102. doi:10.1038/s41467-019-13668-3.
2. Arnold P.K., Finley L.W.S. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J Biol Chem.* 2023. 299 (2).102838. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102838.
3. Liu X., Zhao G., Sun S., et al. Biosynthetic Pathway and Metabolic Engineering of Succinic Acid. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.843887>.

4. Zhang W., Lang R. Succinate metabolism: a promising therapeutic target for inflammation, ischemia/reperfusion injury and cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2023. 11: 1266973. doi: 10.3389/fcell.2023.1266973.
5. Ahmed A., Iaconisi G.N., Molfetta D., Di Coppola A.C., Singh A., Bibi A., Capobianco L., Palmieri L., Dolce V., Fiermonte G. *Jnt. J. Mol. Shi.* 2025. 26 (1). 92. <https://doi.org/10.3390/ijms26010092>.
6. Atallah R., Olschewski A., Heinemann A. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: Roles of SDH, HIF1alpha and SUCNR1. *Biomedicines.* 2022. 10: 3089. doi:10.3390/biomedicines10123089.
7. Shichkova P., Coggan J.S., Keller D. Brain Metabolism in Health and Neurodegeneration: The Interplay Among Neurons and Astrocytes. *Cells.* 2024. 13 (20). 1714. <https://doi.org/10.3390/cells13201714>.
8. Krzak G., Willis C.M., Smith J.A., Pluchino S., Peruzzotti-Jarretti L. Succinate receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation. *Trends Immunol.* 2021. 42 (1). 45–58. doi: 10.1016/j.it.2020.11.004.
9. Guo Y., Cho S.W., Saxena D., Li X. Multifaceted Actions of Succinate as a Signaling Transmitter Vary with Its Cellular Locations. *Endocrinol Metab.* 2020. 35 (1). 36–43. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.36.
10. Eastin T.M., Dye J.A., Pillai P., et al. Delayed revascularization in acute ischemic stroke patients. *Front. Pharmacol.* 2023. 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1124263>.
11. Elbekyan K.S., Markarova E.V., Unanyan L.S., et al. Succinate dehydrogenase as a new target for melatonin binding in the complex diabetes mellitus treatment. // *RDN Journal of Medicine.* 2022. T. 26. № 3. C. 221–231. doi:10.22363/2313-0245-2022-26-3-221-231. In Russian.
12. Shodiev D.R., Zvyagina V.I., Ryabova M.N., Marsyanova Yu.A. Succinate-receptor system of bone and cartilage tissue in patients with metabolic phenotype of osteoarthritis. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2024. 27 (4). 42–49. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-04-06>. In Russian.
13. Cao K., Xu J., Cao W., et al. Assembly of mitochondrial succinate dehydrogenase in human health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2023. 207. 247–259. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.023.
14. Esteban-Amo M.J., Jimenez-Cuadrado P., Serrano-Lorenzo P. Succinate Dehydrogenase and Human Disease: Novel Insights into a Well-Known Enzyme. *Biomedicines.* 2024. 12 (9). 2050. doi: 10.3390/biomedicines12092050.
15. Wang Q., Li M., Zhou Y., Zhou Y., Yan J. Succinate dehydrogenase complex subunit C: Role in cellular physiology and disease. *Exp Biol Med.* 2023. 248 (3). 263–270. doi: 10.1177/15353702221147567.
16. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.-C., Yang G.-Fu The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cell Mol Life Sci.* 2019. 76 (20). 4023–4042. doi: 10.1007/s00018-019-03200-7.
17. Benit P., Goncalves J., Knoury R.El., et al. Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Biomedicine.* 2022. 10 (8). 1788. doi:10.3390/biomedicines10081788.
18. Hou X., Chen Y., Li X., et al. Protein succinylation: regulating metabolism and beyond. *Front Nutr.* 2024. 11. 1336057. doi: 10.3389/fnut.2024.1336057.
19. Mu R., Ma Z., Lu C., et al. Role of succinylation modification in thyroid cancer and breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2021. 11 (10):4683–4699.
20. Yang Y., Tapias V., Acosta D., Xu H., Chen H., Bhawal R. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2022. 13: 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
21. Huang L.Y., Ma J.-Y., Song J.-X., et al. Ischemic accumulation of succinate induces Cdc42 succinylation and inhibits neural stem cell proliferation after cerebral ischemia/reperfusion. *Neural Regen Res.* 2022. 18 (5). 1040–1045. doi: 10.4103/1673-5374.355821.
22. Zhang J., Han Zi-Q., Wang Y., He Q.-Yu Alteration of mitochondrial protein succinylation against cellular oxidative stress in cancer. *Mil Med Res.* 2022. 9: 6. doi: 10.1186/s40779-022-00367-2.
23. Wu Q.J., Zhang T.N., Chen H.H., et al. The sirtuin family in health and disease. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 51. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.

24. Yang Y., Tapias V., Acosta D., et al. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2022. 13. 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
25. Kosciuk T., Wang M., Hong J.Y., Lin H. Updates on the epigenetic roles of sirtuins. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 5. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.
26. Chen C., Zhou M., Ge Y., Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways. *Mech. Ageing Dev.* 2020. 187. doi: 10.1016/j.mad.2020.11.
27. Pande S., Raisuddin S. Molecular and cellular regulatory roles of sirtuin protein. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022. 7. 402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.
28. Yang L., Ma X., He Y., et al. Sirtuin 5: a review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors. *Sci. China Life Sci.* 2017. 60 (3). 249–256. doi:10.1007/s11427-016-0060-7.
29. Ke Z., Shen K., Wang Li, et al. Emerging roles of mitochondrial sirtuin SIRT5 in succinylation modification and cancer development. *Front. Immunol.* 2025. 16. doi.org/10.3389/fimmu.2025.1531246.
30. Marquez J., Flores J., Kim, et al. Rescue of TCA Cycle Dysfunction for Cancer Therapy. *J Clin Med.* 2019. 8 (12). 2161. doi: 10.3390/jcm8122161.
31. Chen P.-S., Chiu W.-T., Hsu P.-L., et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci.* 2020. 27: 63. doi: 10.1186/s12929-020-00658-7.
32. Laird M., Ku J.C., Raiten J., et al. Mitochondrial metabolism regulation and epigenetics in hypoxia. *Frontiers in Physiology.* 2024. 15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1393232>.
33. Zong Y., Liao P., Chen L., et al. Mitochondrial dysfunction: mechanism and advances in therapy. *Signal Transduction and targeted therapy.* 2024. 9. 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
34. Huang H., Li G., He Y., et al. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2024. 15. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404441.
35. Dambrova M., Zuurbier C. J., Borutaite V., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. 2021. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2021. 165. 24–37. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.036.
36. Eniafe J., Jiang S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. *Oncogene.* 2021. 40(19). 3351–3363. doi: 10.1038/s41388-020-01639-8.
37. Kim H.-J., Kim H., Lee J.-H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun. Ageing.* 2023. 20 (67). doi: 10.1186/s12979-023-00383-3.
38. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-inducible factor 1 and mitochondria: an intimate connection. *Biomolecules.* 13 (1). 50. doi:10.3390/biom13010050.

Информация об авторе:

Тепляшина Елена Анатольевна, к.биол.н., доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, e-mail: elenateplyashina@mail.ru, SPIN – код: 2753-7070, ORCID ID: 0000-0001-7544-3779.

Author information:

Teplyashina E.A., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with courses in Medical, Pharmaceutical and Toxicological chemistry, e-mail: elenateplyashina@mail.ru, SPIN – код: 2753-7070, ORCID ID: 0000-0001-7544-3779.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

Бошатаев Д.Т., Зотов П.Б.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ОЦЕНОЧНОЙ ШКАЛЫ ПАЛЛИАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54**

В статье представлены результаты предметно-содержательного анализа оценочных шкал паллиативного статуса у больных раком шейки матки. Исследование проводилось на основе четырехэтапного обзора отечественной и зарубежной литературы. Среди основных изучаемых показателей для определения прогноза: использование данных о локализации опухоли, наличие метастазов, оценка состояния по ECOG или Карновскому, наличие определенных клинических триггеров и скрининг симптомов с целенаправленной ранней паллиативной помощи. Разброс большинства показателей по матрице исследований свидетельствует о выраженном разнообразии подходов у разных ученых к формированию оценки паллиативного статуса пациентов с раком шейки матки и отсутствию единых унифицированных принципов прогнозирования рисков у данной категории больных. Установлено, что несмотря на возросший интерес к инструментам оценки паллиативного статуса с целью своевременного направления на оказание комплекса мер паллиативной помощи, по данной теме проведено ограниченное количество исследований с различными результатами направления на паллиативную помощь. Заявлено о том, что будущие прогностические модели должны отражать цель лечения и, что может быть более приоритетным, социальную тактику для данных категорий пациенток при поздних стадиях.

Ключевые слова: скрининг, стандартизация, качество жизни, опухоль, рак шейки матки, продолжительность жизни, прогноз

Boshataev D.T., Zotov P.B.

SELECTION OF AN OPTIMAL PALLIATIVE STATUS ASSESSMENT SCALE IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER**Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, Russia, 625023**

The article presents the results of the subject-content analysis of the assessment scales of palliative status in patients with cervical cancer. The study was conducted on the basis of a four-stage review of domestic and foreign literature. Among the most considered by researchers indicators for determining the prognostic status are: the use of data on tumor localization, the presence of metastases, the assessment of the state according to ECOG or Karnovsky, the presence of certain clinical triggers and screening of symptoms with targeted early palliative care. The spread of most indicators across the study matrix indicates a significant diversity of approaches among different scientists to forming an assessment of the palliative status of patients with cervical cancer and the absence of uniform, unified principles for predicting risks in this category of patients. It was found that despite the increased interest in palliative status assessment tools for the purpose of timely referral to a set of palliative care measures, a limited number of studies have been conducted on this topic with different results of referral to palliative care. It has been stated that future prognostic models should reflect the treatment goal and, perhaps more importantly, social tactics for these categories of patients at later stages.

Keywords: screening, standardization, quality of life, tumor, cervical cancer, life expectancy, prognosis

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний [1, 2]. Несмотря на проводимые скрининговые программы во всем мире, согласно данным Международного агентства по изучению рака, РШМ занимает 2-е ранговое место среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, уступая по частоте лишь раку

молочной железы, что обуславливает актуальность данной проблемы как в медицинском, так и в социальном аспектах [3, 4, 5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация входит в число стран с наибольшим распространением РШМ, удельный вес которого составляет 4,5% в структуре общей онкологической заболеваемости [6, 7]. При этом РШМ значительно увеличивается по частоте встречаемости с возрастной группы 30–34 лет и занимает лидирующие позиции в удельном весе онкологических заболеваний [8, 9].

Категория пациентов с РШМ наряду со специализированным противоопухолевым лечением нуждается в своевременной и полноценной паллиативной помощи (ПП), которая во многом определяет качество и продолжительность жизни пациентов. Пациенты с диагнозом РШМ испытывают большое количество симптомов, включая боль, одышку, тошноту, анорексию, усталость, а также психологический стресс [3]. У пациентов с запущенным заболеванием могут развиваться асцит, злокачественная непроходимость кишечника и плевральный выпот, усугубляющий симптоматику [10]. Раннее привлечение специалистов по ПП необходимо для улучшения качества жизни этой группы пациентов за счет купирования симптомов и обсуждения планов лечения на поздних стадиях [8].

Наряду с тем, что активный уход за пациентами с РШМ – сложная задача как для самих пациентов, так и для их родственников, исследования показали, что ПП имеет непосредственную связь с улучшением качества медицинской помощи [11, 12, 13]. Многочисленные исследования демонстрируют преимущества ранней консультации по ПП у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями [14, 15]. В то же время, несмотря на рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Общества гинекологической онкологии (SGO) по раннему привлечению специалистов по ПП, количество направлений к ним для пациентов с РШМ остается низким и происходит на поздних стадиях заболевания [13].

Течение болезни и прогноз на момент постановки диагноза РШМ сильно различаются и зависят от стадии, гистопатологии и локализации в области половых путей. Некоторые исследования показывают, что эта подгруппа пациентов сообщает о симптомах средней и тяжелой степени раньше, чем пациенты общей онкологии [16, 17]. Помимо физических симптомов, пациентки на поздних стадиях РШМ чаще испытывают прогрессирующую тревожность и депрессию по сравнению с пациентками с другими видами опухолей [18]. При этом в одном из исследований было обнаружено, что у пациенток с РШМ, приближающихся к концу жизни, средний показатель по шкале ПП (PPS) составлял от 40 до 60 баллов в течение недели перед смертью, что указывает на то, что этот прогностический показатель может быть неточным для этой группы пациенток [19]. В настоящее время растет интерес к специфическим инструментам скрининга для раннего направления к ПП, а также к созданию валидных оценочных шкал жизненного прогноза при РШМ для выбора наиболее оптимальной лечебной и, что может быть более приоритетным, социальной тактике для данных категорий пациенток при поздних стадиях.

Цель: провести предметно-содержательный анализ оценочных шкал паллиативного статуса у больных РШМ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на основе четырехэтапного обзора литературы: подготовка к исследованию и формулирование проблемы, поиск литературных источников, сбор данных, их анализ, интерпретация и предоставление выводов. Рабочий метод поиска литературы включал 27 пунктов международных рекомендаций PRISMA-S. Обзор был основан на результатах анализа отечественных и зарубежных публикаций по изучаемому вопросу на основе изучения полного текста с сортировкой по релевантности. Анализировались публикации из научных баз PubMed, eLibrary, Cyberleninka, Google Scholar за период 2000–2024 гг. Поисковые запросы включали различные комбинации слов «паллиативная помощь», «рак шейки матки» «гинекологическая онкология», «гинекологический рак», «злокачественное гинекологическое заболевание», «рак женских половых органов», «скрининг». Критериями включения публикации в обзор были следующие: изложение материала на русском и/или английском языках, временной промежуток публикации с 2000 года по 2024 год (опубликованные на момент проведения исследования), публикация в одной из перечисленных выше баз данных. В качестве критериев исключения были выделены следующие:

отсутствие доступа к полному тексту статьи, несоответствующий дизайн исследования, систематические обзоры и мета-анализы. В ходе первичного анализа 211 публикаций были выбрано 89 статей, соответствующих всем вышеперечисленным критериям. По итогам углубленного анализа для написания обзора было использовано 45 статей.

Результаты и их обсуждение. В 10 исследованиях, обнаруженных в ходе поиска литературы, было выявлено в общей сложности шесть методов направления пациентов с РШМ на ПП. Рассмотренные инструменты направления на ПП включали использование данных о локализации опухоли, наличие метастазов, оценку состояния по ECOG или Карновскому (KPS), наличие определенных клинических триггеров и скрининг симптомов с целенаправленной ранней ПП. Чтобы учесть гетерогенность пациентов с запущенными опухолями, ученые из разных стран предложили различные многовариантные модели продолжительности жизни, используя комбинации известных факторов опухоли, факторов пациента и лабораторных тестов.

В исследовании E. Chow и соавт. (2002) [20] проведен анализ имеющихся симптомов и лабораторных показателей с целью определения контингента пациентов на паллиативную лучевую терапию. Ученые пришли к выводу, что наиболее значимые симптомы возможно уложить в шесть параметров, а при недостаточности данных – в три параметра (таблица 1).

Таблица 1

Модели ожидаемой продолжительности жизни, разработанные в общих паллиативных клиниках для больных РШМ, получающих паллиативное лечение

№	Автор, год публикации	Количество пациентов	Медиана выживаемости	Прогнозируемая выживаемость
1	Chow, 2002 [20]	395	19,4 недели	Вероятность выживания на 3, 6 и 12 месяцев Группа А (≤ 3): 85%, 72% и 52% Группа В (4): 68%, 47% и 24% Группа С (≥ 5): 46%, 24% и 11% Медиана и одногодичная выживаемость. Факторы 0-1: 60 недель и 53% 2: 26 недель и 26% 3: 9 недель и 3%
2	van der Linden, 2005 [21]	342	7 месяцев	Медиана выживаемости Группа А (0-3 балла) = 3,0 месяцев Группа В (4-5 балла) = 9,0 месяцев Группа С (6 баллов) = 18,7 месяцев
3	Chow, 2008 [23]	395	Нет данных	Вероятность выживания на 3, 6 и 12 месяцев Группа А (≤ 13): 83%, 70% и 51% Группа В (14–19): 67%, 41% и 20% Группа С (≥ 20): 36%, 18% и 4%
4	Rades, 2008 [23]	1852	Нет данных	Вероятности выживания на 6 месяцев Группа А (20–25 баллов) = 4% Группа В (26–30 баллов) = 11% Группа С (31–35 баллов) = 48% Группа D (36–40 баллов) = 87% Группа Е (41–45 баллов) = 99%
5	Buchheidt, 2013 [24]	225	59 дней	На основе этих параметров были выделены 3 группы риска: низкий риск (0–2 фактора) – 13 дн. средний риск (3–5 факторов) – 61 дн. высокий риск (6–8 факторов) – 554 дн. ($p < 0,0001$)

6	Krishman, 2014 [25]	862	5,6 месяцев	Медиана выживаемости: Группа А (0–1 балл) = 19,9 месяцев Группа В (2–4 балла) = 5,0 месяцев Группа С (5–6 баллов) = 1,7 месяцев
7	Angelo, 2014 [26, 27]	579	6,3 месяцев	У пациентов, удовлетворявших всем шести критериям, смертность составила 83% (обучение) и 84% (валидация) через 40 дней
8	Westhoff, 2014 [28]	1157	30 недель	142-недельная выживаемость – 26%
9	Spencer, 2015 [29]	14972	169 дней	30-дневная выживаемость на фоне лучевого лечения – 14,1%
10	Chow, 2015 [30]	460 + 351	9,3–9,7 месяцев	Вероятности выживания на 3, 6 и 12 месяцев в тестовой выборке:
				Группа А (≤ 2): 94%, 85% и 65%
				Группа В (2,1–3,6): 85%, 68%, и 48%
				Группа С ($> 3,6$): 64%, 43% и 20%

Проведенные исследования Е. Chow (2002, 2008) [20, 22], Y. M. van der Linden (2005) [21], M. S. Krishman (2014) [25], K. Spencer (2015) [29] показали, что ряд факторов опухоли, факторов пациента и лабораторных тестов могут быть использованы для прогнозирования продолжительности жизни у пациентов с запущенным РШМ.

Факторы опухоли разнообразны и в широком смысле включают первичную локализацию опухоли, подтип, локализацию метастазов и количество метастазов. Локализация метастазов заболевания также являлась важным фактором. Пациенты с метастазами только в костях, как правило, имели более благоприятный прогноз, чем пациенты с вовлечением висцеральных органов, таких как печень и мозг [21, 25, 30]. Пациенты с ограниченным количеством метастазов демонстрировали повышенную выживаемость и возможность получить пользу от более агрессивного лечения [22, 24, 30].

Ставшая в настоящее время распространенной модель для прогнозирования продолжительности жизни была разработана Е. Chow и соавт. (2008) [20] на пациентах с метастатическим РШМ, посещающих амбулаторную паллиативную радиотерапевтическую клинику в Торонто, Канада. Модель была разработана на обучающем наборе данных из 395 пациентов с использованием модели регрессии пропорциональных рисков Кокса.

В модели Е. Chow и соавт. (2008) [20] из 16 потенциально рассматриваемых факторов шесть прогностических факторов оказали статистически значимое влияние на выживаемость: первичная локализация рака, место метастазов, KPS, а также баллы усталости, аппетита и одышки по модифицированной шкале оценки симптомов Эдмонта (ESAS). Для метода оценки прогноза выживаемости (SPS) каждой прогностической переменной был присвоен вес на основе уровня значимости, и был сгенерирован балл от 0 до 32. Уровни выживаемости в разные моменты времени были определены для различных категорий SPS: ≤ 13 , от 14 до 19 и > 20 . Метод трех переменных факторов риска (NRF) просто суммирует общее количество присутствующих NRF. Е. Chow и соавт. (2008) [20] подтвердили модель на временном наборе данных в том же учреждении и на внешнем наборе данных из другого учреждения. Оба метода SPS и NRF различают выживаемость в трех прогностических группах.

Позже Е. Chow и соавт. (2008) [20] упростили модель, включив только три переменные: (а) первичная локализация рака, (b) место метастазов и (с) KPS. Обе трех- и шестиперменные модели были признаны предсказывающими выживаемость аналогично, без статистически значимой разницы в производительности. Модель NRF с тремя переменными является самой простой для использования в клинике и показала аналогичную производительность по сравнению с более сложными моделями. Она была внешне валидирована в амбулаторной клинике по лечению боли и ПП в Мемориальном центре рака Слоун Кеттеринга и в паллиативной клинике RT в Норвегии.

Рекурсивный анализ разбиения (RPA) был использован К. Angelo и соавт. (2014) [26, 27] для анализа

579 курсов паллиативной лучевой терапии в одном норвежском учреждении. Медиана выживаемости в наборе данных составила 6,3 месяца, а 30-дневная смертность составила 99%. Факторы, предсказывающие 30-дневную смертность, включали первичный рак легких или мочевого пузыря, ECOG PS 3-4, использование опиоидов, использование стероидов, низкий уровень гемоглобина и прогрессирующее заболевание вне объема лучевой терапии. Две модели были разработаны для предсказания тех пациентов с очень плохим прогнозом, у кого ожидаемая продолжительность жизни составляла менее 30 дней.

Проведенный предметно-содержательный анализ оценочных шкал паллиативного статуса у больных РШМ позволил установить, что факторы пациента обычно включали возраст, интенсивность симптомов и функциональный статус. В большинстве исследований клинически значимые симптомы, предсказывающие выживание, включали одышку, анорексию, тошноту, ксеростомию, спутанность сознания, настроение, усталость и потерю веса. Функциональный статус – это мера общей способности и функциональности пациента. Наиболее часто используемыми метриками для функционального статуса являлись шкала Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), шкала производительности Карновского (KPS) и паллиативный статус производительности (PPS). KPS варьируется от 0 до 100 баллов, где 100 – это идеальный балл без функциональных нарушений у пациента, а 0 – худший балл, означающий смерть. PPS аналогичен KPS, но также включает информацию о самообслуживании, уровне потребления и уровне сознания. Шкала ECOG (также известная как шкала Зуброда или ВОЗ) аналогична KPS/PPS, но варьируется от 0 до 5 баллов, где 0 представляет бессимптомного пациента, а 5 – смерть. Функциональный статус предсказывает выживание. Множество исследований показали, что KPS менее 50 последовательно ассоциируется с прогнозом менее 8 недель. Функциональный статус не является единственным предсказателем, особенно при более высоких значениях KPS, или когда KPS изменяется со временем. Лабораторные тесты, включая лактатдегидрогеназу, С-реактивный белок, гемоглобин, лейкоциты и уровень альбумина, имеют прогностическую ценность, когда применяются независимо или в сочетании с другими прогностическими факторами [24].

В исследовании S. Buchheidt (2013) [24] было проанализировано 225 пациентов и 497 случаев онкологического процесса: молочной железы (79%), яичников (13%) и шейки матки (8%). Основными симптомами были слабость/усталость (71%), боль (65%), анорексия/тошнота (62%) и одышка (46%). Контроль боли был достигнут в 85% случаев, удовлетворительный контроль других симптомов – в 80%. Медиана общей выживаемости составила 59 дней. 53% пациентов умерли в отделении ПП. В модели пропорциональных рисков Кокса восемь параметров указывали на неблагоприятный исход: анорексия/тошнота, нарушение когнитивных функций, повышение лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансфераза, количество лейкоцитов, гипоальбуминемия, анемия и гиперкальциемия. На основе этих параметров были выделены 3 группы риска: низкий риск (0–2 фактора), средний риск (3–5 факторов) и высокий риск (6–8 факторов). Медиана выживаемости для группы высокого риска составила 13 дней, для промежуточной группы – 61 день, а для пациентов низкого риска – 554 дня ($p < 0,001$). Слабость/усталость, боль и анорексия явились основными симптомами, приведшими к госпитализации больных с гинекологическими новообразованиями. Контроль над симптомами и болью был достигнут в 80% случаев. Восемь параметров были идентифицированы как указывающие на неблагоприятный исход, и пациенты, показывающие по крайней мере 6 или более из этих факторов, имели очень ограниченный прогноз.

Для наглядности и комплексной оценки имеющихся данных была создана матрица исследований с факторами в каждом из анализируемых исследований (таблица 2).

Матрица показателей, включенных в прогностические модели изучения шкал оценки паллиативного статуса больных РШМ

Показатели	Исследование									
	Chow, 2002	Chow, 2008	Krishman, 2014	Angelo, 2014	Spencer, 2015	van der Linden, 2005	Westhoff, 2014	Chow, 2015	Rades, 2008	Buchheidt, 2014
Анорексия / тошнота / аппетит	+									+
Валидация	+	+		+						
Пол					+		+			
Возраст >60			+							
Одышка	+									
Утомляемость	+									
Нарушение когнитивных функций							+			+
Шкала Карновского (KPS)	+	+				+	+	+		
Шкала ECOG			+	+						
Локализация первичной опухоли	+	+	+		+	+	+	+	+	
Наличие отдаленных метастазов	+	+				+	+		+	
Лактатдегидрогеназа										+
Гемоглобин / анемия				+						+
Лейкоцитоз										+
Гипоальбуминемия										+
Гиперкальциемия										+
Использование опиоидов				+						
Использование стероидов				+						
Время развития двигательного дефицита перед началом лечения									+	
Наличие предыдущей химиотерапии			+							
Итого	7	4	4	5	2	3	5	2	3	7

В ходе проведенного анализа было установлено, что наиболее встречаемым в прогностических шкалах показателем стала локализация первичной опухоли (в 8 из 10 исследований), далее по уменьшению встречаемости было наличие отдаленных метастазов (в 5 из 10 исследований) и шкала Карновского (KPS) (в 5 из 10 исследований), в то время как оценка состояния по ECOG и когнитивных функций была включена в прогностическую модель только двух исследований. В то же время разброс большинства показателей по матрице исследований свидетельствует о выраженном разнообразии подходов у разных ученых к формированию оценки паллиативного статуса пациентов с РШМ и отсутствию единых унифицированных принципов прогнозирования рисков у данной категории больных, как, например, это реализовано в кардиологии в шкале SCORE. С другой стороны, это акцентирует актуальность дальнейших исследований в данной области.

Несмотря на преимущества, связанные с ранним вовлечением в ПП у пациенток со злокачественными новообразованиями гинекологического профиля, существуют препятствия для направления их на ПП как со стороны пациенток и их семей, так и со стороны онкологов. Одно из исследований продемонстрировало плохое понимание и неблагоприятные мнения о ПП у части пациенток с РШМ [31]. Пациенты могут не решаться обратиться за направлением на ПП или не согласиться на него из-за неправильного представления о том, что ПП эквивалентна хоспису или

уходу в конце жизни. Также пациенты выражают обеспокоенность тем, что дальнейшее лечение, направленное на борьбу с основным заболеванием, будет прекращено, если они будут находиться под наблюдением специалиста по ПП [32]. Онкогинекологи не решаются направлять пациентов на ПП из-за страха, что это приведет к тому, что пациент и/или его семья почувствуют себя брошенными [33]. Кроме того, некоторые онкологи не решаются назначать консультацию паллиативного специалиста из-за страха потерять ценные отношения между врачом и пациентом [34, 35].

В условиях низкого уровня обращений к врачу общей практики, а также несвоевременного направления к врачу общей практики растет исследовательский интерес к использованию клинических инструментов скрининга для направления пациентов к врачу ПП в зависимости от диагноза и места оказания медицинской помощи. Использование оценочной шкалы в медицинских учреждениях может улучшить результаты лечения и показатели качества жизни пациентов с РШМ [36]. Кроме того, формирование персонализированной стратегии ведения пациентов может открыть новые возможности на разных стадиях онкологического процесса, в том числе в рамках восстановительного и реабилитационного воздействия на организм пациентов с учетом современных методик и технологий [37]. При этом в рамках дальнейшей разработки данной темы следует уделить особое внимание стандартизации подходов оценки оценочных шкал паллиативного статуса у больных РШМ, процессы которой только начинают развиваться в отечественном здравоохранении [38, 39, 40].

Заключение. Несмотря на возросший интерес к инструментам оценки паллиативного статуса с целью своевременного направления на оказание комплекса мер ПП по данной теме проведено ограниченное количество исследований с различными результатами направления на ПП. Рассмотренные инструменты направления на ПП включали использование данных о локализации опухоли, наличии метастазов, оценки состояния по ECOG или Карновскому (KPS), наличие определенных клинических триггеров и скрининг симптомов с целенаправленной ранней ПП. Хотя некоторые рассмотренные инструменты скрининга кажутся многообещающими, необходимы дальнейшие исследования, нацеленные на пациенток с РШМ в различных условиях лечения. Будущие модели, разработанные для прогностики, должны отражать цель лечения и, что может быть более приоритетным, социальную тактику для данных категорий пациенток при поздних стадиях.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Бошатаев Д.Т. – 90% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Зотов П.Б. – 10% (редактирование текста, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям: 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Список литературы:

1. Zhang S., Xu H., Zhang L., Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research. 2020. 32 (6). 720.
2. Choi S., Ismail A., Pappas-Gogos G., et al. HPV and cervical cancer: a review of epidemiology and screening uptake in the UK. Pathogens. 2023. 12 (2). 298.
3. Nygård M., Nygård S. The future of cervical cancer prevention: from “one-size-fits-all” to personalized screening. Journal of Personalized Medicine. 2023. 13 (2). 161.
4. Gopu P., Antony F., Cyriac S. Updates on systemic therapy for cervical cancer. Indian Journal of Medical Research. 2021. 154 (2). 293–302.
5. Акберов М.А., Андоверова А.Г., Ануфриева Е.В., и соавт. Современная медицинская организация:

- тренды, стратегии, проекты. Тюмень: РИЦ "Айвекс". 2022. 312. ISBN 978-5-906603-61-6.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. 239.
 7. Злокачественные новообразования в России в 2022 году заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023. 275.
 8. Доронина О.В., Брынза Н.С., Кононыхин А.А., Курмангулов А.А. Инструменты совершенствования системы раннего выявления онкологических заболеваний с позиции бережливого производства. Вестник Ивановской медицинской академии. 2021. 26 (3). 11–17. DOI 10.52246/1606-8157_2021_26_3_11. EDN GSZAPJ.
 9. Vetter V.J. Palliative care screening tools in the gynecologic oncology population: a narrative review. *Annals of palliative medicine*. 2022. 11 (10). 3263272-3263272.
 10. Schneider M., Kashi P.K., Dumas K., et al. The impact of a universal inpatient palliative care consultation protocol for patients with gynecologic cancer: a quality improvement project. *Gynecologic Oncology*. 2021. 162. S293.
 11. Lefkowitz C., Teuteberg W., Courtney-Brooks M., et al. Improvement in symptom burden within one day after palliative care consultation in a cohort of gynecologic oncology inpatients. *Gynecologic oncology*. 2015. 136 (3). 424-428.
 12. Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A., et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010. 363 (8). 733-742.
 13. Dillon E.C., Meehan A., Li J., et al. How, when, and why individuals with stage IV cancer seen in an outpatient setting are referred to palliative care: a mixed methods study. *Supportive Care in Cancer*. 2021. 29. 669–678.
 14. Zimmermann C., Swami N., Krzyzanowska M., et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014. 383 (9930). 1721–1730.
 15. Ferrell B.R., Temel J.S., Temin S., et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. 35 (1). 96-112.
 16. Landrum L.M., Blank S., Chen L.M., et al. Comprehensive care in gynecologic oncology: the importance of palliative care. *Gynecologic oncology*. 2015. 137 (2). 193–202.
 17. Hay C.M., Lefkowitz C., Crowley-Matoka M., et al. Gynecologic oncologist views influencing referral to outpatient specialty palliative care. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017. 27 (3). 588–596.
 18. Rugno F.C., Paiva B.S.R., Nunes J.S. "There won't be anything else... it's over": Perceptions of women referred to palliative care only. *European Journal of Oncology Nursing*. 2014. 18 (3). 261–266.
 19. Paiva C.E., Paiva B.S.R., Menezes D., et al. Development of a screening tool to improve the referral of patients with breast and gynecological cancer to outpatient palliative care. *Gynecologic oncology*. 2020. 158 (1). 153–157.
 20. Chow E., Abdoell M., Panzarella T., et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 26 (36). 5863–5869.
 21. van der Linden Y.M., Dijkstra S.P., Vonk E.J., et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*. 2005. 103 (2). 320–328.
 22. Chow E., Abdoell M., Panzarella T., et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 26 (36). 5863–5869.
 23. Rades D., Dunst J., Schild S.E. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008. 112 (1). 157–161.
 24. Aeckerle S., Moor M., Pilz L.R., et al. Characteristics, treatment and prognostic factors of patients with gynaecological malignancies treated in a palliative care unit at a university hospital. *Oncology Research*

- and Treatment. 2013. 36 (11). 642–648.
25. Krishnan M.S., Epstein-Peterson Z., Chen Y.H., et al. Predicting life expectancy in patients with metastatic cancer receiving palliative radiotherapy: the TEACHH model. *Cancer*. 2014. 120 (1). 134–141.
 26. Angelo K., Dalhaug A., Pawinski A., et al. Survival prediction score: A simple but age-dependent method predicting prognosis in patients undergoing palliative radiotherapy. *International Scholarly Research Notices*. 2014. 2014 (1). 912865.
 27. Angelo K., Norum J., Dalhaug A., et al. Development and validation of a model predicting short survival (death within 30 days) after palliative radiotherapy. *Anticancer Research*. 2014. 34 (2). 877–885.
 28. Westhoff P.G., de Graeff A., Monninkhof E.M., et al. An easy tool to predict survival in patients receiving radiation therapy for painful bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014. 90 (4). 739–747.
 29. Spencer K., Morris E., Dugdale E., et al. 30 day mortality in adult palliative radiotherapy—A retrospective population based study of 14,972 treatment episodes. *Radiotherapy and Oncology*. 2015. 115 (2). 264–271.
 30. Chow E., Ding K., Parulekar W.R., et al. Predictive model for survival in patients having repeat radiation treatment for painful bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2016. 118 (3). 547–551.
 31. Buckley de Meritens A., Margolis B., Blinderman C., et al. Practice patterns, attitudes, and barriers to palliative care consultation by gynecologic oncologists. *Journal of oncology practice*. 2017. 13 (9). e703-e711.
 32. Weissman D.E., Meier D.E. Identifying patients in need of a palliative care assessment in the hospital setting a consensus report from the center to advance palliative care. *Journal of palliative medicine*. 2011. T. 14. №. 1. C. 17-23.
 33. Spoozak L., Seow H., Liu Y., et al. Performance status and symptom scores of women with gynecologic cancer at the end of life. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013. 23 (5). 971–978.
 34. Faller H., Brähler E., Härter M., et al. Unmet needs for information and psychosocial support in relation to quality of life and emotional distress: A comparison between gynecological and breast cancer patients. *Patient education and counseling*. 2017. 100 (10). 1934–1942.
 35. Shafiq M., Malhotra R., Teo I., et al. Trajectories of physical symptom burden and psychological distress during the last year of life in patients with a solid metastatic cancer. *Psycho-Oncology*. 2022. 31 (1). 139–147.
 36. Lutz S.T. *Handbook of palliative radiation therapy*. Springer Publishing Company. 2016.
 37. Фахретдинов В.В., Брынза Н.С., Курмангулов А.А. Современные подходы к реабилитации пациентов, перенесших инсульт. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019. 18 (2). 182–189. EDN ZYQACT.
 38. Курмангулов А.А., Кононыхин А.А., Брынза Н.С. Проблемы стандартизации систем информирования медицинских организаций Российской Федерации (обзор). *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021. 11-12. 3–13. DOI 10.26347/1607-2502202111-12003-013. EDN RTCDIU.
 39. Русских С.В., Линденбрaten А.Л., Москвичева Л.И. и др. Организационно-экономические аспекты стандартизации процессов в системе здравоохранения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023. 67 (5). 367–373. DOI 10.47470/0044-197X-2023-67-5-367-373. EDN TSXUUS.
 40. Тимурзиева А.Б., Линденбрaten А.Л. Стандартизация в системе здравоохранения и взаимодействие участников лечебно-диагностического процесса (обзор литературы). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2024. 68 (2). 95-101. DOI 10.47470/0044-197X-2024-68-2-95-101. EDN WVAZZH.

References:

1. Zhang S., Xu H., Zhang L., Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2020. 32 (6). 720.
2. Choi S., Ismail A., Pappas-Gogos G., et al. HPV and cervical cancer: a review of epidemiology and

- screening uptake in the UK. *Pathogens*. 2023. 12 (2). 298.
3. Nygård M., Nygård S. The future of cervical cancer prevention: from “one-size-fits-all” to personalized screening. *Journal of Personalized Medicine*. 2023. 13 (2). 161.
 4. Gopu P., Antony F., Cyriac S. Updates on systemic therapy for cervical cancer / // *Indian Journal of Medical Research*. 2021. 154 (2). 293-302.
 5. Akberov M.A., Andoverova A.G., Anufrieva E.V. et al. Modern medical organization: trends, strategies, projects. Tyumen: RIC "Aivex". 2022. 312. ISBN 978-5-906603-61-6. in Russian.
 6. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Moscow: MNIOI im. P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. 239. In Russian.
 7. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (incidence and mortality) / edited by A.D. Kaprin et al. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2023. 275. In Russian.
 8. Doronina O.V., Brynza N.S., Kononykhin A.A., Kurmangulov A.A. Tools for improving the system of early detection of oncological diseases from the standpoint of lean manufacturing. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021. 26 (3). 11–17. DOI 10.52246/1606-8157_2021_26_3_11. EDN GSZAPJ. In Russian.
 9. Vetter V.J. Palliative care screening tools in the gynecologic oncology population: a narrative review. *Annals of palliative medicine*. 2022. 11 (10). 3263272-3263272.
 10. Schreiner M., Kashi P.K., Dumas K. et al. The impact of a universal inpatient palliative care consultation protocol for patients with gynecologic cancer: a quality improvement project. *Gynecologic Oncology*. 2021. 162. S293.
 11. Lefkowitz C., Teuteberg W., Courtney-Brooks M. et al. Improvement in symptom burden within one day after palliative care consultation in a cohort of gynecologic oncology inpatients. *Gynecologic oncology*. 2015. 136 (3). 424–428.
 12. Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A. et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010. 363 (8). 733–742.
 13. Dillon E.C., Meehan A., Li J. et al. How, when, and why individuals with stage IV cancer seen in an outpatient setting are referred to palliative care: a mixed methods study. *Supportive Care in Cancer*. 2021. 29. 669–678.
 14. Zimmermann C., Swami N., Krzyzanowska M. et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014. 383 (9930). 1721–1730.
 15. Ferrell B.R., Temel J.S., Temin S. et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. 35 (1). 96–112.
 16. Landrum L.M., Blank S., Chen L.M. et al. Comprehensive care in gynecologic oncology: the importance of palliative care. *Gynecologic oncology*. 2015. 137 (2). 193–202.
 17. Hay C.M., Lefkowitz C., Crowley-Matoka M. et al. Gynecologic oncologist views influencing referral to outpatient specialty palliative care. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017. 27 (3). 588–596.
 18. Rugno F.C., Paiva B.S.R., Nunes J.S. “There won’t be anything else... it’s over”: Perceptions of women referred to palliative care only. *European Journal of Oncology Nursing*. 2014. 18 (3). 261–266.
 19. Paiva C.E., Paiva B.S.R., Menezes D. et al. Development of a screening tool to improve the referral of patients with breast and gynecological cancer to outpatient palliative care. *Gynecologic oncology*. 2020. 158 (1). 153–157.
 20. Chow E., Abdoell M., Panzarella T. et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 26 (36). 5863–5869.
 21. van der Linden Y.M., Dijkstra S.P., Vonk E.J. et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*. 2005. 103 (2). 320–328.
 22. Chow E., Abdoell M., Panzarella T. et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer.

- Journal of Clinical Oncology. 2008. 26 (36). 5863–5869.
23. Rades D., Dunst J., Schild S.E. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008. 112 (1). 157–161.
 24. Aeckerle S., Moor M., Pilz L.R., et al. Characteristics, treatment and prognostic factors of patients with gynecological malignancies treated in a palliative care unit at a university hospital. *Oncology Research and Treatment*. 2013. 36 (11). 642–648.
 25. Krishnan M.S., Epstein-Peterson Z., Chen Y.H., et al. Predicting life expectancy in patients with metastatic cancer receiving palliative radiotherapy: the TEACHH model. *Cancer*. 2014. 120 (1). 134–141.
 26. Angelo K., Dalhaug A., Pawinski A. et al. Survival prediction score: A simple but age-dependent method for predicting prognosis in patients undergoing palliative radiotherapy. *International Scholarly Research Notices*. 2014. 2014 (1). 912865.
 27. Angelo K., Norum J., Dalhaug A., et al. Development and validation of a model predicting short survival (death within 30 days) after palliative radiotherapy. *Anticancer Research*. 2014. 34 (2). 877–885.
 28. Westhoff P.G., de Graeff A., Monninkhof E.M., et al. An easy tool to predict survival in patients receiving radiation therapy for painful bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014. 90 (4). 739–747.
 29. Spencer K., Morris E., Dugdale E., et al. 30 day mortality in adult palliative radiotherapy—A retrospective population based study of 14,972 treatment episodes. *Radiotherapy and Oncology*. 2015. 115 (2). 264–271.
 30. Chow E., Ding K., Parulekar W.R., et al. Predictive model for survival in patients having repeat radiation treatment for painful bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2016. 118 (3). 547–551.
 31. Buckley de Meritens A., Margolis B., Blinderman C., et al. Practice patterns, attitudes, and barriers to palliative care consultation by gynecologic oncologists. *Journal of oncology practice*. 2017. 13 (9). e703–e711.
 32. Weissman D.E., Meier D.E. Identifying patients in need of a palliative care assessment in the hospital setting a consensus report from the center to advance palliative care. *Journal of palliative medicine*. 2011. T. 14. No. 1. pp. 17–23.
 33. Spoozak L., Seow H., Liu Y., et al. Performance status and symptom scores of women with gynecologic cancer at the end of life. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013. 23 (5). 971–978.
 34. Faller H., Brähler E., Härter M., et al. Unmet needs for information and psychosocial support in relation to quality of life and emotional distress: A comparison between gynecological and breast cancer patients. *Patient education and counseling*. 2017. 100 (10). 1934–1942.
 35. Shafiq M., Malhotra R., Teo I., et al. Trajectories of physical symptom burden and psychological distress during the last year of life in patients with a solid metastatic cancer. *Psycho-Oncology*. 2022. 31 (1). 139–147.
 36. Lutz S.T. *Handbook of palliative radiation therapy*. Springer Publishing Company. 2016.
 37. Fakhretdinov V.V., Brynza N.S., Kurmangulov A.A. Modern approaches to the rehabilitation of patients after stroke. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019. 18 (2). 182–189. EDN ZYQACT. In Russian.
 38. Kurmangulov A.A., Kononykhin A.A., Brynza N.S. Problems of standardization of information systems of medical organizations of the Russian Federation (review). *Problems of Standardization in Healthcare*. 2021. 11–12. 3–13. DOI 10.26347/1607-2502202111-12003-013. EDN RTCDIU. In Russian.
 39. Russkikh S.V., Lindenbraten A.L., Moskvicheva L.I., et al. Organizational and Economic Aspects of Standardization of Processes in the Healthcare System. *Healthcare of the Russian Federation*. 2023. 67 (5). 367-373. DOI 10.47470/0044-197X-2023-67-5-367-373. EDN TSXUUS. In Russian.
 40. Timurzieva A.B., Lindenbraten A.L. Standardization in the Healthcare System and Interaction of Participants in the Treatment and Diagnostic Process (literature review). *Healthcare of the Russian Federation*. 2024. 68 (2). 95–101. DOI 10.47470/0044-197X-2024-68-2-95-101. EDN WVAZZH. In Russian.

Информация об авторах:

1. **Бошатаев Даурен Талгатович**, аспирант кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии, e-mail: diaamond@narod.ru;
2. **Зотов Павел Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой паллиативной медицины, директор Института клинической медицины, e-mail: note72@yandex.ru, SPIN-код: 5702-4899; ResearcherID: U-2807-2017; ORCID ID: 0000-0002-1826-486X.

Author information:

1. **Boshataev D.T.**, postgraduate student of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, e-mail: diaamond@narod.ru;
2. **Zotov P.B.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Palliative Medicine, Director of the Institute of Clinical Medicine, e-mail: note72@yandex.ru, SPIN-код: 5702-4899; ResearcherID: U-2807-2017; ORCID ID: 0000-0002-1826-486X.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

Варфоломеев А.Е., Романова Е.Н.

**КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НЕКЛАПАННОЙ
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ****ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а****Аннотация.**

В статье рассматриваются современные аспекты кардиоэмболического инсульта (КЭИ) как острого нарушения мозгового кровообращения, акцентируя внимание на его эпидемиологии, этиопатогенезе и клинических проявлениях. Обозначаются статистические данные по заболеваемости и смертности от инсульта, с акцентом на значительные различия между регионами, особенно высокая заболеваемость в Восточной Европе и России. Отмечается, что инсульт традиционно воспринимается как проблема пожилых людей, однако последние десятилетия фиксируется рост случаев заболевания среди молодежи, что связано с увеличением распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и улучшением методов диагностики.

Кроме того, статья подробно рассматривает взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и развитием КЭИ, описываются механизмы, приводящие к ишемическим инсультам, включая эмболизацию. Обсуждаются экономические последствия инсульта, такие как инвалидизация населения и высокая стоимость реабилитации, что негативно сказывается на социальной и экономической составляющей общества. В заключение отмечается необходимость ранней диагностики, эффективного лечения и реабилитации пациентов, а также внедрения комплексного подхода к управлению инсультами, чтобы снизить уровень инвалидности и повысить качество жизни.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, ишемический инсульт, неврология, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий, эпидемиология, реабилитация, диагностика, лечение, инвалидизация, общественное здоровье

Varfolomeev A.E., Romanova E.N.

**CARDIOEMBOLIC STROKE ASSOCIATED WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000****Abstract.**

This article examines current aspects of cardioembolic stroke (CES) as an acute cerebrovascular accident, focusing on its epidemiology, etiopathogenesis, and clinical manifestations. Statistical data on stroke incidence and mortality are presented, highlighting significant regional differences, with a particularly high incidence in Eastern Europe and Russia. It is noted that stroke has traditionally been perceived as a problem of the elderly; however, in recent decades, an increase in cases has been recorded among young people, due to the increasing prevalence of cardiovascular risk factors and improved diagnostic methods.

Furthermore, the article examines in detail the relationship between atrial fibrillation and the development of CES, and describes the mechanisms leading to ischemic stroke, including embolization. The economic consequences of stroke, such as disability and the high cost of rehabilitation, are discussed, which negatively impact the social and economic aspects of society. In conclusion, the need for early diagnosis, effective treatment and rehabilitation of patients, as well as the implementation of a comprehensive approach to stroke management, is noted in order to reduce disability and improve quality of life.

Keywords: cardioembolic stroke, ischemic stroke, neurology, cardiovascular diseases, atrial fibrillation, epidemiology, rehabilitation, diagnostics, treatment, disability, public health

Ишемический инсульт (ИИ), являющийся одним из видов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), представляет собой сложную последовательность патологических изменений в организме. Этот процесс включает в себя ряд этапов, ключевым из которых является локальное или системное повреждение сосудистой сети, приводящее к уменьшению устойчивости ткани головного мозга к ишемии (снижение паренхиматозно-ишемической толерантности головного мозга) [1].

В настоящее время, несмотря на быстрое развитие превентивного направления в медицине, ИИ остается одной из ведущих причин смертности. Инвалидизация населения после ОНМК, затраты на реабилитацию, социальная дезадаптация, утрата трудоспособности – это те факторы, которые наносят удар как родным и близким пациента, так и экономике государства в целом [2].

По данным ВОЗ, в мире от инсульта умирают более 5 млн человек в год. Известно, что инсульт – ведущая причина инвалидизации населения (3,2 на 1 000 населения). По данным ряда авторов, до 1/3 пациентов, перенесших инсульт, утрачивают способность самообслуживания, каждый пятый больной с ОНМК не может самостоятельно передвигаться, и лишь десятая часть выживших пациентов могут вернуться к прежней деятельности [3].

Заболеваемость инсультом значительно переменчивая величина. Невысокую заболеваемость отмечают в странах Северной и Центральной Европы (0,38–0,47 на 1 000 населения), высокую – в Восточной Европе. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет составляет $3,48 \pm 0,21$, смертность – $1,17 \pm 0,06$ на 1 000 населения в год. В США частота инсульта среди европеоидов составляет 1,38–1,67 на 1 000 населения [4].

Доля ОНМК в структуре общей смертности в РФ составляет более 21%. Смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась за последние 10 лет более чем на 30%. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 35%, а в течение года умирает приблизительно половина больных [5]. Вместе с тем наблюдается отчетливая тенденция увеличения числа случаев ИИ, тогда как количество геморрагических остается прежним [6].

Исторически сложилось, что инсульт рассматривается как проблема, преимущественно затрагивающая пожилых людей, однако, начиная с конца XX века, обращает на себя внимание увеличение числа случаев выявления ИИ в молодом возрасте. Эта тенденция обусловлена широким внедрением и улучшением качества методов нейровизуализации и лабораторной диагностики, и вместе с тем, объясняется все большей распространенностью факторов риска, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

В зависимости от этиопатогенетических механизмов развития острой фокальной ишемии мозга выделяют, в соответствии с классификацией TOAST (Adams H.P. et al, 1993 г.), несколько вариантов ИИ, одним из которых является кардиоэмболический инсульт (КЭИ). КЭИ — это клинический симптомокомплекс острого сосудистого поражения мозга, являющийся следствием заболеваний сердца – трепетания предсердий (ТП) и различных форм фибрилляций предсердий (ФП) [7].

Актуальной проблемой для пациентов с ФП является высокий риск развития КЭИ, что связано с образованием тромба в ушке, реже – полости левого предсердия. В структуре всех тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП более 90% приходится на ИИ [8].

Достижения в области медикаментозного лечения, такие как применение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ФП, хирургические методы лечения — окклюзия ушка левого предсердия, представляет собой перспективный подход для лечения пациентов с ФП, которым показана непродолжительная терапия пероральными ПОАК, но не рекомендовано их длительное применение [9].

Исследована клиническая безопасность терапии ПОАК у пациентов с ФП/ТП после интервенционного лечения. Сочетанное применение инвазивной стратегии (радиочастотная и криобаллонная абляция) и антикоагулянтной терапии (АКТ) в отношении ФП/ТП достоверно не увеличивает риск возникновения геморрагических осложнений у этой категории пациентов. Кроме того, снижается риск развития ИИ у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [31].

Более 50% КЭИ возникают внезапно, тогда как атеротромботический и лакунарный инсульты возникают внезапно в 30% и 20% случаев соответственно [10]. Особенностью КЭИ является отсутствие постепенного прогрессирования неврологического дефицита – симптоматика возникает остро, часто сочетается с перебоями в работе сердца, нередко на фоне физической нагрузки и сопровождается синкопами [11].

Установлено, что ИИ, развившийся на фоне ФП, связан с более неблагоприятным исходом и более высокой степенью инвалидизации и смертности по сравнению с ИИ, вызванным другими причинами, такими как нормальный синусовый ритм или клапанные эмболии. Данный факт, как правило, объясняется тем, что при ФП образуются более крупные эмболы [11].

Клиника КЭИ имеет свои особенные черты. Это связано с тем, что тромбоэмбол чаще поражает крупные артерии, поэтому афазии, гемипарез и гемиплегии, насильственный поворот головы и глаз в сторону очага поражения наиболее часто встречаются при КЭИ, чем при других подтипах ИИ. Вместе с тем степень угнетения сознания у пациента является более выраженной (вплоть до сопора и комы), а тяжесть инсульта, измеряемая по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS), значительно хуже при КЭИ, чем при других подтипах ИИ по TOAST [10].

Вышеописанная клиническая картина в большинстве случаев КЭИ характерна для полушарной локализации инфаркта головного мозга — в зоне кровоснабжения из артериального бассейна средних мозговых артерий (СМА) обоих полушарий. Причина этого явления кроется в стремительном возникновении эмболических инфарктов (что не позволяет сформироваться достаточному коллатеральному кровотоку в пораженной области), а также, вероятно, в возникающем вазоспазме в ответ на попадание в просвет сосуда «чужеродного» агента [11].

Стоит отметить, что для КЭИ свойственно возникновение повторных ОНМК в различных участках головного мозга. Вполне ожидаемо, что при нейровизуализации у больных, перенесших ИИ, особенно на фоне ФП, зачастую, наряду с новым инфарктом мозга, обнаруживаются старые, бессимптомные кистозно-атрофические изменения, оставшиеся после предшествующих инсультов.

В большинстве случаев (около 75%) для КЭИ свойственна геморрагическая трансформация зоны инфаркта мозга. Однако, вопреки опасениям, это не всегда приводит к ухудшению клинической картины, поскольку пропитывание кровью затрагивает ткани, уже подвергшиеся некрозу.

Неврологическое обследование пациентов с КЭИ может выявить два различных варианта клинической картины: в первом случае симптомы проявляются сразу после дебюта заболевания, а во втором наблюдается быстрое улучшение состояния или «эффектное уменьшение симптомов», что связано с миграцией эмбола.

В ходе курации пациентов, перенесших КЭИ, диагностируется, по крайней мере, одно заболевание сердца, которое может послужить причиной инфаркта мозга. В итоге дифференциально-диагностического поиска причины ИИ выявляются наджелудочковые нарушения ритма сердца, которые не были диагностированы на амбулаторном этапе — это ТП/ФП [12].

ФП — часто встречающаяся аритмия сердца, которая встречается у пациентов, страдающих болезнями системы кровообращения (БСК), и затрагивает четверть взрослой популяции. Ожидается, что в следующие десятилетия будет значительный рост распространенности ФП во всем мире [13].

Ввиду преобладания когорты пожилого и старческого возраста в мире риск развития ФП в течение жизни увеличивается до 1:3 для европейцев и 1:5 для афроамериканцев [14].

По имеющимся данным, около 9 миллионов лиц старше 55 лет имеют в анамнезе ФП. При этом прогнозируется, что к 2060 году их число удвоится, составив примерно 18 миллионов человек [15].

На популяционном уровне ФП и КЭИ неразрывно связаны между собой. Известно, что наличие ФП ассоциировано с увеличением риска ИИ, с двукратным увеличением смертности и высокими медицинскими затратами [13].

Длительный анамнез у пациентов с различными формами ФП позволяет оценить исходы пациентов после госпитализации в лечебные учреждения. В среднем, за 10 лет после выписки из многопрофильного стационара умирает примерно 44% пациентов с ФП. Большинство летальных исходов связано с перенесённым КЭИ на фоне ФП/ТП [16].

В целях выявления причины ИИ у больного необходимо детально изучить особенности строения сердца, исследовать наличие аритмий и учитывать факторы, указывающие на повышенный риск возникновения КЭИ, например, предшествующие операции на сердечно-сосудистой системе [17].

Существуют гендерные различия КЭИ при ФП/ТП. Женщины с ФП подвержены большему риску развития ОНМК, причем его течение у них часто тяжелее, чем у мужчин. К гендерным различиям, выделяющим женский пол как фактор, усугубляющий течение КЭИ, относят биологические факторы (различия в системе гемостаза, перфузии головного и генетике между женским и мужским полом) и социокультурные аспекты (задержка обращения за медицинской помощью, несоблюдение режима приёма ПОАК), которые более характерны для лиц мужского пола [32].

Одним из подтипов ишемического инсульта, в соответствии с классификацией TOAST (Adams H.P. et al, 1993), является криптогенный. Он диагностируется в ситуации, когда этиология заболевания остаётся неизвестной, несмотря на проведение достаточного объема обследования. Почти 25% всех ИИ являются криптогенными. Всё чаще признается, что многие из них возникают в результате отдаленной эмболии, а не цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что привело к недавнему выделению эмболического инсульта (ЭИ) с неустановленным источником. В подтверждение этого, исследования показали, что ЭИ неясного генеза часто может быть вызван субклинической ФП, которую можно диагностировать с помощью длительного мониторингирования сердечного ритма [18]. При патологоанатомическом исследовании тромбов, удаленных у пациентов с криптогенным инсультом, было выявлено высокое содержание фибрина такое же, как и в тромбах у пациентов с КЭИ [19].

ФП тесно связана с ТЭО, но вместе с тем на современном этапе не выявлена четкая взаимосвязь влияния ФП/ТП на гиперкоагуляционное состояние крови, ровно как и протромбогенный статус пациента на риск возникновения у него КЭИ при наличии в анамнезе этих наджелудочковых аритмий.

Достоверно выяснено, что у пациентов при первичной диагностике различных форм ФП и ТП отмечается повышение уровня факторов свертывания крови, таких как фибриноген, антиген фактора фон Виллебранда, антиген тканевого активатора плазминогена и антигена ингибитора активатора плазминогена-1 [20]. Тем не менее протромботический профиль пациента с ФП объясняется не только гиперкоагуляционным состоянием крови, но и факторами риска ССЗ [20].

По результатам ЭхоКГ у пациентов с ФП выявляются структурные изменения, сопряженные с тромбогенными изменениями в системе гемостаза. Они более выражены при постоянной форме ФП и преимущественно касаются сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза [21].

Основным анатомическим изменением, связанным с (ФП), является фиброз, который считается патологической основой для возникновения аритмий. Фиброз развивается из-за нарушения равновесия между разрушением и синтезом внеклеточного матрикса сердца, что представляет собой общую реакцию на гибель кардиомиоцитов в результате некроза или апоптоза [13].

Основной метод диагностики ИИ — это клиническая картина с соответствующим неврологическим статусом пациента. Не менее важными в правильной диагностике заболевания являются методы нейровизуализации – МРТ и КТ головного мозга.

При рентгенологическом обследовании пациентов с КЭИ часто обнаруживаются обширные зоны некроза и/или множественные лакунарные инфаркты. Эти повреждения могут затрагивать как оба полушария мозга одновременно, так и передние и задние области кровоснабжения. Томограммы головного мозга, как правило, демонстрируют четко выраженную ишемическую зону, имеющую клиновидную форму и находящуюся на границе белого и серого вещества [22].

Тактика лечения пациентов с КЭИ включает в себя две линии.

Первая – базисная терапия, которая направлена на нормализацию и поддержание витальных функций (сознание, дыхание и кровообращение), а также на профилактику осложнений (ТЭЛА, дисфагия, аспирация, гипостатическая пневмония, декубитальные язвы, спастичность и др.) [23]. Вторая линия — дифференцированная. Этот вид терапии острейшего ИИ зависит от его патогенетического подтипа по TOAST, выраженности неврологического дефицита, данных

нейровизуализации (локализация, структура и объем очага поражения головного мозга). Дифференцированная терапия представлена реперфузионными методиками. Основным условием реперфузии является минимизация затрат времени реперфузионного периода — «терапевтического окна» — 4,5 часа [24].

В настоящее время к применению у пациентов с ИИ разрешены следующие реперфузионные технологии: внутривенная (системная) тромболитическая терапия (ВВ ТЛТ), механическая внутрисосудистая тромбоэмбоэктомия или тромбоэкстракция (ВСТЭ), этапная реперфузионная терапия — комбинация двух указанных выше методик [25].

Также к дифференцированной терапии относят нейтропротекцию и вторичную профилактику (контроль АД, глюкозы и липидов крови, а также применение ПОАК наравне с инъекционными антикоагулянтами, у пациентов с ФП).

Патофизиологический механизм ОНМК по ишемическому типу связан с критическим снижением или нарушением перфузии головного мозга, что приводит к старту каскада патофизиологических реакций. Основной теорией патогенеза при КЭИ является кальциево-глутаматная. Суть ее заключается в том, что в зоне инфаркта мозга происходят параллельные взаимоотношающиеся процессы: повышение внутриклеточной концентрации Ca^{+2} , высвобождение глутамата под действием деполяризации мембран и образование свободных радикалов приводит к нейровоспалению. Всё это приводит к функциональному повреждению и апоптозу нейронов с образованием «пенумбры» или ишемической полутени — зоны потенциально обратимого повреждения [26].

С точки зрения гемостаза острейший период при всех патогенетических подтипах ИИ характеризуется гипертромбинемией, усилением коагуляционного потенциала с изменением реологических свойств крови в сторону гиперкоагуляции [27].

При ФП происходит стаз крови с формированием сгустков в ушке левого предсердия с последующей их ретракцией в тромб, нестабильные части которого и приводят к возникновению КЭИ. Впрочем, это утверждение, в основу которого положена «классическая триада Вирхова», не совсем точно отражает процессы, возникающие при ФП и связанной с ней кардиоэмболии.

В общем и целом, эмбологенный риск при пароксизмальной и постоянной ФП сопоставим, поскольку частота образования тромбов примерно одинакова, однако механизмы, приводящие непосредственно к эмболии, различаются. Так, при пароксизмальной ФП условия, благоприятствующие эмболическому событию, как правило, формируются после восстановления синусового ритма, когда восстановление сократительной функции ушка левого предсердия способствует отрыву тромботических масс, находящихся в нем, и их попаданию в системный кровоток. Постоянная форма ФП характеризуется стабильным отсутствием кинетической активности ушка левого предсердия, дополнительное механическое воздействие на тромб отсутствует, поэтому риск ТЭО может быть заметно ниже. Тем не менее, учитывая широкую распространенность этой аритмии, ее роль в патогенезе КЭИ крайне велика. ФП способствует церебральной гипоперфузии вследствие вторичного нарушения работы ауторегуляторных процессов головного мозга, обусловленного ишемическим повреждением ткани мозга. Это усугубляется тем, что из-за внезапного возникновения КЭИ обходные пути кровотока в мозге практически не успевают сформироваться [28].

Важную роль в патогенезе ИИ играют молекулы эндотелиальной межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Их действие обуславливает активацию лейкоцитарного ответа в ишемизированной области мозга и миграцию полиморфноядерных клеток в паренхиму мозга, что дополнительно увеличивает неврологический дефицит. На основании этого предполагается положительное влияние антиадгезивной терапии, блокирующей эндотелиальный ICAM-1 или его контррецептор CD11/CD18, на лейкоциты. Эти данные следует рассматривать также в контексте ИИ у человека, у которого недавно была выявлена избыточная экспрессия молекул ICAM-1 в пораженном инфарктом эндотелии. Со временем может быть обнаружено, что хорошо переносимые пациентом моноклональные антитела, блокирующие ICAM-1, обладают терапевтической ценностью у пациентов, перенесших ИИ, возможно, в комбинации с ТЛТ [29].

Васкулярная молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1), входящая в суперсемейство

иммуноглобулинов, играет значительную роль в иммунной системе человека. Известна потенциальная связь плазменного уровня молекулы VCAM-1 с sE-, sI-селектинами и их повышенных концентрациях в острой и острой период ишемического инсульта. Ишемический инсульт связан с повышенными уровнями sICAM-1, sVCAM-1 и sE-селектина в плазме крови независимо от признанных факторов риска развития ИИ. Известно, что снижение уровня sL-селектина выявляется в остром периоде инсульта. Наблюдаемые изменения концентрации молекул адгезии в сыворотке крови указывают на воспалительный процесс, происходящий при острой ишемии головного мозга [30].

В публикациях ряда авторов показано, что тромбин индуцирует экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1; CD54) и молекулы адгезии клеток сосудов-1 (VCAM-1; CD106) на эндотелиальных клетках пупочной вены человека, связанных с повышенной адгезией моноцитов. Результаты исследования показывают, что тромбин непосредственно индуцирует независимую от цитокинов экспрессию молекул межклеточной адгезии, которые могут поддерживать прочное прикрепление лейкоцитов к сосудистой стенке во время воспаления [31].

Кроме того, адгезивное взаимодействие моноцитов и эндотелиальных клеток задействовано в качестве регуляторного сигнала в активации клеток, вовлеченных в патогенез атеросклероза. Результаты исследований свидетельствуют о том, что взаимодействие моноцитов и эндотелиальных клеток индуцирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 частично за счет продукции ИЛ-1 и ФНО- α . Следовательно, взаимодействие моноцитов и эндотелия осуществляется посредством усиления регуляции молекул межклеточной адгезии по принципу положительной обратной связи [32].

В современных руководствах по гемостазиологии все чаще звучит термин «протромбогенный статус пациента». Определяя его, можно спрогнозировать риск возникновения таких ТЭО, как церебральные сосудистые катастрофы.

Прогноз функционального статуса пациентов после ишемического инсульта остается крайне актуальной проблемой. Ведутся постоянные научные поиски, направленные на разработку эффективных диагностических инструментов. Следует подчеркнуть, что не существует единого критерия, который мог бы всесторонне описать или предсказать все нюансы восстановления и последствий инвалидности после ОНМК.

Таким образом, КЭИ является серьезным вызовом для системы здравоохранения, медицинской науки и общества, что связано с разнообразием его клинических проявлений и высокой частотой инвалидизирующих последствий. В этой связи, сохраняется актуальность ранней диагностики, эффективного лечения и реабилитации пациентов, перенесших инсульт на основе научных данных, а также необходимость применения комплексного подхода к данной патологии, учитывающего факторы риска и индивидуальные особенности каждого пациента. Совершенствование существующих и разработка новых методов диагностики, лечения и реабилитации, а также постоянный контроль за состоянием здоровья пациентов после перенесенного инсульта будут способствовать снижению уровня инвалидности и повышению качества их жизни.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Варфоломеев А.Е. – 70% (сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Романова Е.Н. – 30% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

Соответствие научной специальности.

Статья соответствует научной специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Pawluk H., Woźniak A., Grześk G. et al. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. Dove Press journal: Clinical Interventions in Aging. 2022. 15. 489–484. DOI: 10.2147/CIA.S233909.
2. Атаманов С.А., Мельник А.В., Квашин А.И., Коробейников И.В., Григорьев Е.Г. Неотложная рентгенэндоваскулярная тромбаспирация при ишемическом кардиоэмболическом инсульте. Бюллетень сибирской медицины. 2020. 19 (3). 198–203.
3. Неврология: национальное руководство: в 2-х т. / под. ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М. ГЭОТАР-Медиа. 2019. Т. 1. 880 с.
4. Рябченко А.Ю., Долгов А.М., Денисов Е.Н., и соавт. Маркеры дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов. Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. 4. 22–25.
5. Никишин В.О., Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В. и соавт. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста. Факторы риска, особенности этиопатогенеза. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. 3. 68–71. DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-68-71.
6. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. 2020. http://disuria.ru/_ld/11/1114_kr20I48MZ.pdf.
7. Yaghi S. Diagnosis and Management of Cardioembolic Stroke. Continuum (Minneapolis Minn). 2023. DOI: 10.1212/CON.0000000000001217.
8. Kobayashi S. (Ed.) Stroke Data Bank. Nakayama Shoten. 2015. 6.
9. Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. 1. 80–86.
10. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2014.
11. Татарский Б.А., Напалков Д.А. Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-06.
12. Di Carlo Bellino L., Zaninell F., Baldereschi A. Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. Europace. 2019. 21 (10). 1468–1475. DOI: 10.1093/europace/euz141.
13. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014. 8. 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
14. Лукьянов М.М., Гомова Т.А., Марцевич С.Ю., и соавт. Больные с фибрилляцией предсердий после выписки из многопрофильного стационара: анализ риска смерти и ее причин по данным 10 лет наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4263.
15. Yu M.Y., Caprio F.Z., Bernstein R.A. Cardioembolic Stroke. Neurol Clin. 2024. DOI: 10.1016/j.ncl.2024.03.002.
16. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke. Circ Res. 2017. 3. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
17. Sporns P.B., Hanning U., Schwandt W., et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? Stroke. 2017. 48. 2206–2209. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016590.
18. Feng D., D'Agostino R.B., Silbershatz H., et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). Am J Cardiol. 2001. 87. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01310-2.
19. Коробченко Е.Е. Состояние системы гемостаза у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий [автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Челябинск. Южно-Уральский государственный медицинский университет. 2013.
20. Ибрагимова Г.З., Сабирова А.Р., Билалова Р.Р., Ахтереев Р.Н. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта. Вестник современной клинической медицины. 2019.

21. Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Sandset E.C. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 22 (5). DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
22. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., и соавт. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. 1. 11–16. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2192.
23. Протокол тромболитической терапии ишемического инсульта. Санкт-Петербург. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 2023.
24. Ornello R., Degan D., Tiseo C. et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*. 2018. DOI: 10.1161/strokeaha.117.020031.
25. Салова Е.А., Краснощекова Л.И., Точенов М.Ю., и соавт. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта с учетом его гетерогенности. *Лечебное дело*. 2012. 3. 56-59. DOI: 10.1161/STROKEANA.120.032810.
26. Ибрагимова Г.З., Сабирова А.Р., Билалова Р.Р., Ахтереев Р.Н. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта. *Вестник современной клинической медицины*. 2019. DOI: 10.20969/VSKM.2019. 12. 20–24.
27. Lindsherg P.J. ICAM-1 as a potential target for treatments blocking the host response in stroke. *Keio J Med*. 1996. 45. 44–51.
28. Simundic A.M, Basic V., Topic E., et al. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med*. 2004. 27. 87–92.
29. Kaplanski G., Marin V., Fabrigoule M., et al. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood*. 1998. 92. 59–67.
30. Takahashi M., Ikeda U., Masuyama J., et al. Monocyte-endothelial cell interaction induces expression of adhesion molecules on human umbilical cord endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 1996. 32. 2–9. DOI: 10.1016/0008-6363(96)00085-5.

References:

1. Pawluk H., Woźniak A., Grześk G., et al. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Dove Press journal: Clinical Interventions in Aging*. 2022. 15. 489-484. DOI: 10.2147/CIA.S233909.
2. Atamanov S.A., Melnik A.V., Kvashin A.I., Korobeynikov I.V., Grigoriev E.G. Emergency X-ray endovascular thromboaspiration in cardioembolic ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020. 19 (3). 198-203. In Russian.
3. *Neurology: national guidelines: in 2 volumes / edited by E.I. Gusev, A.N. Konovalov, V.I. Skvortsova. M. GEOTAR-Media, 2019. 880. In Russian.*
4. Ryabchenko A.Yu., Dolgov A.M., Denisov E.N., et al. Markers of endothelial dysfunction in ischemic stroke, depending on its pathogenetic subtypes. [<url>](#). *Neurology and Psychiatry*. 2016. 4. 22-25. In Russian.
5. Nikishin V.O., Golokhvastov S.Yu., Litvinenko I.V., et al. Ischemic stroke in young people. Risk factors, features of etiopathogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020. DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-68-71. In Russian.
6. Clinical guidelines for atrial fibrillation and flutter in adults in 2020. http://disuria.ru/_ld/11/1114_kr20I48MZ.pdf. In Russian.
7. Yaghi S. *Diagnosis and Management of Cardioembolic Stroke*. Continuum (Minneapolis). 2023. DOI: 10.1212/CON.0000000000001217.
8. Kobayashi S. (Ed.) *Stroke Data Bank*. Nakayama Shoten. 2015. 6.
9. Damulin I.V., Andreev D.A., Salpagarova Z.K. Cardioembolic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015. In Russian.
10. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2014.

11. Tatarskiy B.A., Napalkov D.A. Atrial fibrillation: a marker or risk factor for stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-06.
12. Di Carlo Bellino L., Zaninell F., Baldereschi A. Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019. 21 (10). 1468–1475. DOI: 10.1093/europace/euz141. In Russian.
13. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014. 8. 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
14. Lukyanov M.M., Gromova T.A., Martsevich S.Yu., et al. Patients with atrial fibrillation after discharge from a multidisciplinary hospital: an analysis of the risk of death and its causes based on 10 years of follow-up. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2024. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4263. In Russian.
15. Yu M.Y., Caprio F.Z., Bernstein R.A. Cardioembolic Stroke. *Neurol Clin*. 2024. DOI: 10.1016/j.ncl.2024.03.002.
16. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017. 3. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
17. Sporns P.B., Hanning, U., Schwindt W., et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke*. 2017. 48. 2206–2209. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016590.
18. Feng D., D'Agostino R.B., Silbershatz H., et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol*. 2001. 87. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01310-2.
19. Korobchenko E.E. The state of the hemostasis system in patients with various forms of atrial fibrillation [abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences]. Chelyabinsk. South Ural State Medical University. 2013.
20. Ibragimova G.Z., Sabirova A.R., Bilalova R.R., Akhtareev R. Risk factors for ischemic cardioembolic stroke. *Bulletin of modern Clinical Medicine*. 2019. In Russian.
21. Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Sandset E.C. [et al.]. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 22 (5). DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
22. Novikova L.B., Hakobyan A.P., Sharapova K.M., et al. Reperfusion therapy of ischemic stroke. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2192. In Russian.
23. Protocol of thrombolytic therapy of ischemic stroke. First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. St. Petersburg. 2023. In Russian.
24. Ornello R., Degan D., Tiseo C. [et al.]. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*. 2018. DOI:10.1161/strokeaha.117.020031.
25. Salova E.A., Krasnoshchekova L.I., Tochenov M.Yu. et al. The state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke, taking into account its heterogeneity. 2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810. In Russian.
26. Ibragimova G.Z., Sabirova A.R., Bilalova R.R., Akhtareev R.N. Risk factors for ischemic cardioembolic stroke. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2019. 12 (5). 20–24. DOI: 10.20969/VSKM. In Russian.
27. Lindsherg P.J. ICAM-1 as a potential target for treatments blocking the host response in stroke. *Keio J Med*. 1996. 45. 44–51.
28. Simundic A.M., Basic V., Topic E., et al. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med*. 2004. 27. 87–92.
29. Kaplanski G., Marin V., Fabrigoule M., et al. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood*. 1998. 92. 59–67.
30. Takahashi M., Ikeda U., Masuyama J., et al. Monocyte-endothelial cell interaction induces expression of adhesion molecules on human umbilical cord endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 1996. 32. 2–9. DOI: 10.1016/0008-6363(96)00085-5.

Информация об авторах:

1. **Варфоломеев Артём Евгеньевич**, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, e-mail: artem.varfolomeev.97@mail.ru, ORCID ID:0009-0002-4401-6701, Researcher ID-rid106920, Author ID РИНЦ- 6374-4609;
2. **Романова Елена Николаевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, e-mail: elena-r-chita@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0002-1448-3069, Researcher ID: AAJ-5137-2021, Author ID РИНЦ: 636478 , Author ID Scopus: 55443577500.

Author information:

1. **Varfolomeev A.E.**, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with a Course of Medical Rehabilitation, e-mail: artem.varfolomeev.97@mail.ru, ORCID ID:0009-0002-4401-6701, Researcher ID- rid106920, Author ID РИНЦ- 6374-4609;
2. **Romanova E.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy with a Course of Medical Rehabilitation, e-mail: elena-r-chita@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0002-1448-3069, Researcher ID: AAJ-5137-2021, Author ID РИНЦ: 636478 , Author ID Scopus: 55443577500.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

^{1,2}Воробьева А.П., ¹Быков Ю.В., ¹Батурин В.А., ²Массоров В.В.**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ
ОСЛОЖНЕНИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА**¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5**Резюме**

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из наиболее распространённых эндокринных патологий, сопровождающуюся множеством осложнений, включая болезни сердечно-сосудистой системы, нефропатию и невропатию. Одним из ключевых механизмов, вовлечённых в патогенез этих осложнений, является повреждение эндотелиального гликокаликса (ЭГ) — тонкого слоя углеводов на поверхности эндотелиальных клеток, играющего важную роль в поддержании целостности сосудистой стенки и регуляции воспалительных процессов. В последние годы возрос интерес к медикаментозной коррекции нарушений ЭГ как возможному направлению в лечении осложнений СД. В этой статье будут рассмотрены существующие подходы и препараты, влияющие на состояние ЭГ, опираясь на данные современных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические осложнения, эндотелиальный гликокаликс, медикаментозная коррекция

^{1,2}Vorobyeva A.P., ¹Bykov Yu.V., ¹Baturin V.A., ²Massorov V.V.**DRUG CORRECTION OF GLYCOCALYX DISORDERS IN COMPLICATIONS OF DIABETES
MELLITUS**¹Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, Russia, 355017;²City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, 5 Ponomareva St., Stavropol, Russia, 355002**Abstract.**

Diabetes mellitus (DM) is a common endocrine disorder that can lead to various complications, including cardiovascular diseases, nephropathy, and neuropathy. These complications are associated with damage to the endothelial glycocalyx (EG), which is a layer of carbohydrates that covers the surface of endothelial cells and plays an important role in maintaining vascular integrity and regulating inflammation. In recent years, researchers have shown interest in targeting EG as a potential treatment for DM complications. This article will discuss existing approaches and medications that can affect EG, based on recent studies.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic complications, endothelial glycocalyx, drug correction

Введение.

Сахарный диабет (СД) относится к группе метаболических заболеваний, общим признаком которых является повышение уровня глюкозы в крови, называемое гипергликемией [1]. Текущая классификация СД распознаёт основные формы СД 1 типа, СД 2 типа, гестационного СД и других менее распространённых типов, таких как моногенный СД, заболевания экзокринной поджелудочной железы (например, СД, связанный с муковисцидозом, и панкреатогенный СД) или медикаментозно-индуцированный СД [2].

СД является основной проблемой здравоохранения, распространённость которой растёт во всём мире. В настоящее время в мире насчитывается около 463 миллионов пациентов с СД, и в среднем каждый одиннадцатый взрослый (в возрасте от 20 до 79 лет) страдает СД [3]. Только в 2019 году 4,2

миллиона взрослых умерли от СД и его осложнений [4]. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023, по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД 1 типа — 5,58% (277,1 тыс.), СД 2 типа — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.). Динамика распространенности за 13-летний период (2010–2022гг.) составила при СД 1 типа 146,0–191,0/100 тыс. населения, при СД 2 типа 2036,2–3158,8/100 тыс. населения; заболеваемости — при СД 1 типа 12,3–8,2/100 тыс. населения, при СД 2 типа 260,8–191,4/100 тыс. населения; смертности: СД 1 типа 2,1–2,4/100 тыс. населения, СД 2 типа 41,2–86,1/100 тыс. населения [5]. Тяжёлая гипергликемия варьируется от классических симптомов, таких как полиурия, полидипсия, астения и снижение работоспособности, потеря веса, а также симптомов, которые являются осложнениями вследствие прогрессирования СД (кетоацидоз, ретинопатия, нефропатия) [1]. Макро- и микрососудистые диабетические осложнения могут быть обусловлены эндотелиальной дисфункцией, которая утяжеляет течение СД [6, 7].

В последние годы внимание учёных обращено на вовлечение деструкции эндотелиального гликокаликса (ЭГ) и эндотелиальной дисфункции не только при развитии осложнений, но и в патогенезе СД 1 и 2 типа [8].

Физиология эндотелиального гликокаликса

ЭГ состоит из гликопротеинов и полисахаридов на поверхности эндотелия сосудов [9]. ЭГ представляет собой сеть протеогликанов и гликопротеинов, которые непосредственно связаны с эндотелиальной клеткой (ЭК) люминесцентно, а гликаны, такие как гиалуронан и тромбомодулин, косвенно с клеточной мембраной [9].

ЭГ выполняет защитные функции, включая регуляцию проницаемости эндотелия, индукцию антикоагулянтных свойств и участие в клеточной адгезии, а также сигнальных процессах. ЭГ критически важен для целостности сосудов и гомеостаза, где он регулирует механотрансдукцию ЭК, проницаемость сосудов, коагуляцию и воспаление [10, 11]. В физиологическом состоянии синтез ЭГ динамически регулируется для поддержания и адаптации функции эндотелия. Как модификация, так и деградация ЭГ могут в дальнейшем приводить к эндотелиальной дисфункции, сосудистому воспалению, коагуляции и трансэндотелиальной утечке белка и, таким образом, способствовать развитию (микро-) сосудистых осложнений [10, 12].

ЭК регулируют напряжение в кровеносных сосудах с помощью механорецепторов, которые воспринимают силы сдвига, возникающие при прохождении крови по их поверхности. Впоследствии ЭК передают эти сигналы окружающим клеткам и выделяют множество биологически активных медиаторов, которые расширяют или сужают кровеносные сосуды, регулируя кровоток [13]. Например, активными медиаторами расширения сосудов являются оксид азота, простагландин I₂ (PGI₂), гистамин и серотонин. Медиаторами сужения сосудов являются эндотелин-1 (ET-1), тромбосан А₂, ангиотензин II и простагландин H₂ [14]. Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) способен изменять осмотическое давление ЭК и проницаемость интимы, что может влиять на синтез и высвобождение ЭК факторов, регулирующих состояние сосудов, что приводит к снижению реактивности сосудов.

Нарушение структуры эндотелиального гликокаликса при сахарном диабете

Повреждение ЭГ при СД связано с окислительным стрессом, воспалением и гипергликемией, что в свою очередь может приводить к критическим сосудистым последствиям, включая тромбообразование и развитие атеросклероза [15, 11]. ЭК играют важную роль в доставке глюкозы и инсулина из крови в органы и ткани [16]. Нарушение передачи сигналов инсулина в ЭК, сопровождающееся снижением экспрессии субстрата 2 рецептора инсулина и индуцированного инсулином фосфорилирования эндотелиальной синтетазы оксида азота, снижает поглощение глюкозы скелетными мышцами за счёт уменьшения привлечения капилляров и снижения концентрации интерстициального инсулина в скелетных мышцах [17].

Эндотелиальная дисфункция не только связана с резистентностью к инсулину, но и является одной из основных причин сосудистых осложнений СД, включая макро- и микроангиопатии [18]. В ткани почек человека наблюдалось прогрессирующее снижение уровня гиалуроновой кислоты эндотелия клубочковых капилляров с формированием диабетического нефропатического поражения, что сопровождалось потерей компонентов ЭГ на поверхности эндотелия [19]. У пациентов с СД 1 типа с использованием проницаемых и непроницаемых индикаторов ЭГ и спектральной микроскопии с ортогональной поляризацией сообщалось о снижении системного объёма ЭГ, в то время как свойства микрососудистого подъязычного ЭГ были нарушены, что позволило большему количеству эритроцитов проникать через этот слой [20]. Кроме того, уровни гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы в плазме крови при СД 2 типа были повышены [21, 22]. О нарушениях ЭГ сообщалось и у пациентов с СД 2 типа, у которых также уменьшались размеры ЭГ сетчатки и увеличивалась скорость трансапиллярного выброса альбумина [21].

Стратегии медикаментозной терапии

Классическая антидиабетическая терапия

Было показано, что препараты, используемые для лечения СД, такие как инсулин и метформин, эффективны в стимулировании высвобождения NO и поддержании стабильности сосудов [23, 24]. Более того, метформин может регулировать пути, связанные с АМФ (аденозинмонофосфат) активируемой протеинкиназой, для защиты ЭК [25]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 являются препаратами нового поколения для лечения СД 2 типа и его осложнений [26]. Механизмы действия натрий-глюкозного котранспортера 2 включают противовоспалительный, антипролиферативный и антифибротический эффекты [27]. Защитные эффекты агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида в основном заключаются в поддержании целостности интимы, снижении адгезии моноцитов, стимулируемой окисленными липопротеинами низкой плотности ЛПНП, повышении уровня продукции NO, уменьшении высвобождения фактора воспаления и блокировании путей воспаления [28]. Более того, статины, которые являются гиполипидемическими препаратами, могут снижать содержание ЛПНП и повышать биодоступность NO.

Метформин давно рутинно используется при терапии различных форм СД. Однако выяснено, что его лечебный эффект распространяется и на ЭГ. Так, в исследовании на мышях с индуцированным инсулиннезависимым СД терапия метформином ассоциировалась с улучшением барьерной функции ЭГ [29]. Можно предположить, что регулируемое метформином ингибирование стресса эндоплазматического ретикула и вовлечение АМФ активируемой протеинкиназы (ключевой энергетический регулятор метаболизма, который позволяет клетке выживать при недостатке АТФ), также оказывают благоприятное влияние на биосинтез гиалуроновой кислоты в эндотелии [17].

Ингибиторы гиалуронидазы и гепараназы

В качестве новых терапевтических средств на животных моделях были предложены ингибиторы гепараназы и гиалуронидазы-1 [30]. Активация гиалуронидаз является одной из основных причин потери гиалуроновой кислоты при СД. Ингибирование активности гиалуронидазы-1 также рассматривается как еще одна стратегия предотвращения повреждения ЭГ при СД [17]. Дефицит гиалуронидазы-1 значительно увеличивает инкорпорацию гиалуроновой кислоты в ЭГ и приводит к увеличению толщины слоя ЭГ у мышей с 4-недельным стрептозотоцином-индуцированным СД [17]. В этом аспекте ингибиторы гиалуронидазы-1 могут быть разработаны и использованы в качестве терапевтического подхода для предотвращения ранних стадий сосудистых осложнений при СД. Однако полный дефицит гиалуронидазы-1 вызывает патологическое накопление мукополисахарида в лизосомах гистиоцитов и фибробластов, называемое мукополисахаридозом IX, как у человека, так и у животных [31].

Gamez и соавт. показали, что защита ЭГ с помощью нового поливалентного дендримера, который действует как ингибитор гепараназы, может предотвратить системные изменения микрососудистой проницаемости, обычно вызываемые СД [31]. Поливалентные дендримеры — это трёхмерные

глобулярные молекулы, обладающие центральным ядром, из которого берут начало многочисленные ветви с обширным разветвлением. Благодаря контролируемой поливалентности дендримеров, с их поверхностью могут связываться молекулы лекарств, таргетных и солюбилизирующих групп [32].

В нескольких недавних исследованиях и обзорах сделан вывод о необходимости терапевтического предотвращения деградации ЭГ или стимулирования его синтеза и восстановления как при атеросклеротической патологии, так и при СД [30]. Восстановление ЭГ после экспериментальной ферментативной деградации с использованием инъекций гиалуронидазы или гепариназы было предметом нескольких ранних исследований, показавших, что восстановление было относительно быстрым и могло быть ускорено инфузией смеси гиалуроновой и хондроитинсульфата [30, 33].

Антикоагулянты

Сулодексид – это гликозаминогликан, состоящий из двух фракций: быстродействующей фракции гепарина (80%), которая связывается с антитромбином III, и фракции дерматансульфата (20%), которая связывается с кофактором II гепарина [34]. Экспериментальные исследования показали благоприятное воздействие сулодексида на крыс с СД: он не только снижает протеинурию, но и защищает морфологию и функции эндотелия [35]. Это может быть связано с защитным и регенерирующим действием на ГК в экспериментальных исследованиях и у людей [36, 37].

Тонкие механизмы включают противовоспалительный, антипротеолитический и антиоксидантный эффект, в том числе на метаболический и неметаболический стресс [38, 39]. Ингибирование гепараназы, вероятно, способствует защите эндотелия, а также снижению передачи сигналов, связанных с конечными продуктами гликирования, предотвращению прогрессирования жесткости сосудистой стенки, ингибированию синтеза фактора роста эндотелия сосудов и благоприятному воздействию на эндотелиальный оксид азота [40, 41].

Выполнено весьма интересное исследование эффективности применения сулодексида при коррекции дисфункции ГК (антикоагулянт) у пациентов СД 2 типа [42]. Результаты исследования свидетельствовали, что двухмесячный курс приёма сулодексида в дозе 200 мг/сут. позволил в 1,5 раза снизить уровень микроальбуминурии и почти до нормальных значений уровни гиалурона и гиалуронидазы плазмы, а также увеличить на 30–40% толщину ЭГ сосудов сетчатки и почечных капилляров [42].

Сулодексид снижал выраженность диабетической ретинопатии, увеличивал безболезненную и максимальную дистанцию ходьбы при заболеваниях периферических артерий, ускорял заживление трофических язв, связанных с диабетом, и снижал скорость экскреции альбумина у пациентов с нефропатией [43].

Низкомолекулярные фукоиданы.

Фукоидан – это разновидность сульфатированного полисахарида, содержащего фукозу, который обладает различными биологическими свойствами, такими как противовоспалительное, противоопухолевое, антиоксидантное, иммуномодулирующее и противовирусное. Низкомолекулярный фукоидан (НМФ) является перспективным лекарственным средством-кандидатом для лечения сосудистых осложнений. НМФ нормализует показатели крови, включая инсулин, триглицериды, мочевую кислоту, и уменьшает нежелательные явления, связанные с осложнениями диабета. НМФ уменьшает повреждение диабетического ГК у мышей, получавших высококонцентрированную глюкозу. Понижающая регуляция и взаимодействие НМФ с нейраминидазой 2 является новой терапевтической мишенью в гомеостазе ЭГ [44].

НМФ обладает противодиабетическими свойствами, подавляя альфа-глюкозидазу, снижая резистентность к инсулину, уменьшая количество липидов в сыворотке крови и накопление жира, способствуя усвоению глюкозы или поддерживая гомеостаз глюкозы в крови, в значительной степени может предотвратить гипергликемию, согласно тестам на толерантность к глюкозе [45].

Ингибиторы нейраминидазы

Нейраминидазы — это гликозидазы, также известные как сиалидазы, которые катализируют удаление остатков сиаловой кислоты, связанных с α -гликозидом, из углеводных групп гликопротеинов и гликолипидов. В зависимости от субклеточной локализации и ферментативных характеристик выделено 4 вида нейраминидаз [46].

Нейраминидаза определена как ключевой медиатор эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа, который может служить биомаркером нарушения эндотелиальной функции и предсказывать развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых патологий, связанных с СД [47]. При СД 2 типа повышенная циркулирующая в крови концентрация нейраминидазы может усиливать десиалирование гликопротеинов и протеогликанов, входящих в состав ЭГ, что, в свою очередь, смещает равновесие между биосинтезом и деградацией гликокаликса в сторону деградации, что приводит к снижению чувствительности эндотелия к механическим воздействиям и, следовательно, к снижению выработки NO эндотелием [47]. Данные показывают, что применение ингибитора нейраминидазы занамивира в эффективных концентрациях в плазме крови может представлять собой новую фармакологическую стратегию для восстановления ЭГ и улучшения эндотелиальной дисфункции [47].

Guo Z. и соавт продемонстрировали, что ингибирование нейраминидазы 1 улучшает работу сердца у животных с СД и защищает от фиброза, воспаления, окислительного повреждения и гибели клеток, связанных с СД *in vivo*. В этом исследовании ингибирование нейраминидазы 1 также ослабляло вызванную гипергликемией выработку активных форм кислорода и воспаление, а также уменьшало повреждение клеток, вызванное гипергликемией *in vitro* [48].

Заключение.

Терапия повреждений ЭГ при СД представляет собой важное направление в улучшении состояния сосудистой системы и профилактике осложнений, связанных с этим заболеванием. ЭГ, будучи первичным барьером, защищающим ЭК и регулирующим микроциркуляцию, играет критическую роль в поддержании гомеостаза в организме. Его повреждение является одной из ключевых причин прогрессирования диабетических осложнений, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия и сердечно-сосудистые заболевания.

Исследования показывают, что раннее вмешательство и целенаправленная терапия могут существенно замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов с СД. Однако необходимость в дальнейших клинических исследованиях остаётся актуальной, так как не хватает данных о долгосрочных эффектах терапии на структуру и функцию ЭГ. Терапия повреждений ЭГ не только открывает новые горизонты в лечении СД, но и подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению, включающего как медикаментозную терапию, так и изменения в образе жизни. Важно продолжать исследовать молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждений гликокаликса и его восстановления, чтобы разработать более целенаправленные и эффективные стратегии лечения.

Сведения о финансировании и конфликте авторов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе авторов.

Воробьёва А.П. — сбор, анализ и интерпретация данных, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (40%).

Быков Ю.В. — участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%).

Батурин В.А. — разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи (20%).

Массоров В.В. — сбор, анализ и интерпретация данных (20%).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.13. – Эндокринология

Список литературы:

1. Harreiter J., Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention. Wien Klin Wochenschr. 2023; 135: 7–17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2020. 43: 14–31. doi:10.2337/dc20-S002.
3. Rosen C., Ingelfinger J. Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention. N Engl J Med. 2019. 381 (7): 666–667. doi:10.1056/NEJMe1907458.
4. Wei J., Tian J., Tang C., et al. The Influence of Different Types of Diabetes on Vascular Complications. J Diabetes Res. 2022. 2022: 3448618. doi:10.1155/2022/3448618.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023. 26 (2): 104–123. doi:10.14341/DM13035.
6. Li H., Lu W., Wang A., et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: estimates from Global Burden of Disease 2017. J Diabetes Investig. 2021. 12 (3): 346–356. doi:10.1111/jdi.13355.
7. Cole J., Florez J. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. 2020. 16 (7): 377–390. doi:10.1038/s41581-020-0278-5.
8. Пыхова Е.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., и соавт. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020. 66 (1): 47–55. doi:10.14341/probl12425.
9. Thota L., Chignalia A. The role of the glypican and syndecan families of heparan sulfate proteoglycans in cardiovascular function and disease. Am J Physiol Cell Physiol. 2022. 323 (4): 52–60. doi:10.1152/ajpcell.00018.2022.
10. Shurer C., Kuo J., Roberts L., et al. Physical Principles of Membrane Shape Regulation by the Glycocalyx. Cell. 2019. 177 (7): 1757–1770. doi:10.1016/j.cell.2019.04.017.
11. Воробьёва А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. и соавт. Нарушения гликокаликса при критических состояниях: патофизиологические и клинические аспекты. Якутский медицинский журнал. 2024. № 1 (85). С. 77–81.
12. Воробьёва А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. и соавт. Роль гликокаликса в патогенезе осложнений сахарного диабета. Забайкальский медицинский вестник. 2024. № 2. С. 80–89.
13. Iliff A., Xu X.Z.S. A mechanosensitive GPCR that detects the bloody force. Cell. 2018. 173 (3): 542–544. doi:10.1016/j.cell.2018.04.001.
14. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., et al. Vascular endothelial cell biology: An update. Int J Mol Sci. 2019. 20 (18): 4411. doi:10.3390/ijms20184411.
15. Fan J., Sun Y., Xia Y., et al. Endothelial surface glycocalyx (ESG) components and ultra-structure revealed by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). Biorheology. 2019. 56: 77–88. doi:10.3233/BIR-180204.
16. Suzuki A., Tomita H., Okada H. Form follows function: the endothelial glycocalyx. Transl Res. 2022. 247: 158–167. doi:10.1016/j.trsl.2022.03.014.
17. Wang G., Tiemeier G., van den Berg B.M., et al. Endothelial Glycocalyx Hyaluronan: Regulation and Role in Prevention of Diabetic Complications. Am J Pathol. 2020. 190 (4): 781–790. doi:10.1016/j.ajpath.2019.07.022.
18. Воробьёва А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. и соавт. Маркеры повреждения гликокаликса при осложнениях сахарного диабета. Современные проблемы науки и образования. 2023. № 4. С. 145.
19. van den Berg B.M., Wang G., Boels M., et al. Glomerular Function and Structural Integrity Depend on Hyaluronan Synthesis by Glomerular Endothelium. J Am Soc Nephrol. 2019. 30 (10): 1886–1897. doi:10.1681/ASN.2019020192.

20. Queisser K., Mellema R., Petrey A. Hyaluronan and its receptors as regulatory molecules of the endothelial interface. *J Histochem Cytochem*. 2021. 69 (1): 25–34. doi:10.1369/0022155420954296.
21. Wang G., Kostidis S., Tiemeier G., et al. Shear Stress Regulation of Endothelial Glycocalyx Structure Is Determined by Glucobiosynthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. 40 (2): 350–364. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313399.
22. Hirota T., Levy J., Iba T. The influence of hyperglycemia on neutrophil extracellular trap formation and endothelial glycocalyx damage in a mouse model of type 2 diabetes. *Microcirculation*. 2020. 27: e12617. doi:10.1111/micc.12617.
23. Aggarwal H., Pathak P., Kumar Y., et al. Modulation of insulin resistance, dyslipidemia and serum metabolome in iNOS knockout mice following treatment with nitrite, metformin, pioglitazone, and a combination of ampicillin and neomycin. *Int J Mol Sci*. 2021. 23 (1): 195. doi:10.3390/ijms23010195.
24. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батулин В.А., Муравьева А.А. Медикаментозная коррекция повреждений гликокаликса. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023. № 2. С. 131–140.
25. Ding Y., Zhou Y., Ling P., et al. Metformin in cardiovascular diabetology: A focused review of its impact on endothelial function. *Theranostics*. 2021. 11: 9376–9396. doi:10.7150/thno.64706.
26. DeFronzo R., Reeves W., Awad A.S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: Impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021. 17: 319–334. doi:10.1038/s41581-021-00393-8.
27. Heerspink H., Perco P., Mulder S., et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019. 62: 1154–1166. doi:10.1007/s00125-019-4859-4.
28. Chang M., Liu G., Wang Y., et al. Long non-coding RNA LINC00299 knockdown inhibits ox-LDL-induced T/G HA-VSMC injury by regulating miR-135a-5p/XBP1 axis in atherosclerosis. *Panminerva Med*. 2022. 64: 38–47. doi:10.23736/S0031-0808.20.03942-7.
29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., et al. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020. 1864 (4): 129533. doi:10.1016/j.bbagen.2020.129533.
30. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018. 38 (7): 1427–1439. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839.
31. Gamez M., Elhegni H.E., Fawaz S. Heparanase inhibition as a systemic approach to protect the endothelial glycocalyx and prevent microvascular complications in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2024. 23: 50. doi:10.1186/s12933-024-02133-1.
32. Amjad M.V. Dendrimers in targeted delivery of anticancer drugs: achievements, problems and prospects for further research. *Pharm Pharmacol*. 2021. 1.
33. Machin D., Trott D., Gogulamudi V., et al. Glycocalyx-targeted therapy ameliorates age-related arterial dysfunction. *Geroscience*. 2023. Online ahead of print. doi:10.1007/s11357-023-00745-1.
34. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost*. 2019. 17 (1): 31–38. doi:10.1111/jth.14324.
35. Roshan-Milani S., Khalilpour J., Abdollahzade F.A. The heparanase inhibitor (sulodexide) decreases urine glycosaminoglycan excretion and mitigates functional and histological renal damages in diabetic rats. *Acta Med Bulg*. 2019. 46 (2): 41–46. doi:10.2478/amb-2019-0017.
36. Li T., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Int Angiol*. 2018. 37: 72.
37. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., et al. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017. 361 (1): 115–121. doi:10.1124/jpet.116.239509.
38. Ligi D., Benitez S., Croce L., et al. Electronegative LDL induces MMP-9 and TIMP-1 release in monocytes through CD14 activation: inhibitory effect of glycosaminoglycan sulodexide. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. 1864 (12): 3559–3567. doi:10.1016/j.bbdis.2018.09.022.
39. De Felice F., Megiorni F., Pietrantonio I., et al. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. *Eur Rev Med*

- Pharmacol Sci. 2019. 23 (6): 2669–2680. doi:10.26355/eurev_201903_17415.
40. Giurdanella G., Lazzara F., Caporarello N., et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol.* 2017. 142: 145–154. doi:10.1016/j.bcp.2017.06.130.
 41. Matuska J., Benova K. Development of wall stiffness parameters in diabetes mellitus type II—evaluation of therapeutic effect of sulodexide vs naftidrofuryl: an open controlled 2-year study. *Vasa-Eur J Vasc Med.* 2017. 46: 30. doi:10.1024/0301-1526/a000651.
 42. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановление гликокаликса! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология.* 2022. 1: 102–110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102.
 43. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021. 38 (3): 1483–1513. doi:10.1007/s12325-021-01620-1.
 44. Li Z., Wu N., Wang J., et al. Low molecular weight fucoidan restores diabetic endothelial glycocalyx by targeting neuraminidase 2: A new therapy target in glycocalyx shedding. *Br J Pharmacol.* 2024. 181 (9): 1404–1420. doi:10.1111/bph.16288.
 45. Zahan M.S., Hasan A., Rahman M.H., et al. Protective effects of fucoidan against kidney diseases: Pharmacological insights and future perspectives. *Int J Biol Macromol.* 2022. 209 (Pt B): 2119–2129. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.192.
 46. Heimerl M., Sieve I., Ricke-Hoch M., et al. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages. *Basic Res Cardiol.* 2020. 115:62.
 47. Foote C., Ramirez-Perez F., Smith J., et al. Neuraminidase inhibition improves endothelial function in diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023. 325 (6): 1337–1353. doi:10.1152/ajpheart.00337.2023.
 48. Guo Z., Tuo H., Tang N., et al. Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice. *Int J Biol Sci.* 2022. 18 (2): 826–840. doi:10.7150/ijbs.65938.

References:

1. Harreiter J., Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention. *Wien Klin Wochenschr.* 2023. 135: 7–17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2020. 43: 14–31. doi:10.2337/dc20-S002.
3. Rosen C., Ingelfinger J. Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention. *N Engl J Med.* 2019. 381 (7): 666–667. doi:10.1056/NEJMe1907458.
4. Wei J., Tian J., Tang C., et al. The Influence of Different Types of Diabetes on Vascular Complications. *J Diabetes Res.* 2022. 2022: 3448618. doi:10.1155/2022/3448618.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Diabetes Register for 2010-2022. *Sakharnyy Diabet.* 2023. 26 (2): 104–123. doi:10.14341/DM13035. In Russian.
6. Li H., Lu W., Wang A., et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: estimates from Global Burden of Disease 2017. *J Diabetes Investig.* 2021. 12 (3): 346–356. doi:10.1111/jdi.13355.
7. Cole J., Florez J. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020. 16 (7): 377–390. doi:10.1038/s41581-020-0278-5.
8. Pykhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., et al. The role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2020. 66 (1): 47–55. In Russian.
9. Thota L., Chignalia A. The role of the glypican and syndecan families of heparan sulfate proteoglycans in cardiovascular function and disease. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022. 323 (4): 52–60. doi:10.1152/

ajpcell.00018.2022.

10. Shurer C., Kuo J., Roberts L., et al. Physical Principles of Membrane Shape Regulation by the Glycocalyx. *Cell*. 2019. 177 (7): 1757–1770. doi:10.1016/j.cell.2019.04.017.
11. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., et al. (2024). Glycocalyx impairment in critical conditions: pathophysiological and clinical aspects. *Yakut Medical Journal*, (1) 85, 77–81. In Russian.
12. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., et al. (2024). The role of the glycocalyx in the pathogenesis of diabetes mellitus complications. *Transbaikal Medical Bulletin*, 2, 80–89. In Russian.
13. Iliff A., Xu X.Z.S. A mechanosensitive GPCR that detects the bloody force. *Cell*. 2018. 173 (3): 542–544. doi:10.1016/j.cell.2018.04.001.
14. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., et al. Vascular endothelial cell biology: An update. *Int J Mol Sci*. 2019. 20 (18): 4411. doi:10.3390/ijms20184411.
15. Fan J., Sun Y., Xia Y., et al. Endothelial surface glycocalyx (ESG) components and ultra-structure revealed by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). *Biorheology*. 2019. 56: 77–88. doi:10.3233/BIR-180204.
16. Suzuki A., Tomita H., Okada H. Form follows function: the endothelial glycocalyx. *Transl Res*. 2022. 247: 158–167. doi:10.1016/j.trsl.2022.03.014.
17. Wang G., Tiemeier G., van den Berg B.M., et al. Endothelial Glycocalyx Hyaluronan: Regulation and Role in Prevention of Diabetic Complications. *Am J Pathol*. 2020. 190 (4): 781–790. doi:10.1016/j.ajpath.2019.07.022.
18. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., et al. (2023). Markers of glycocalyx damage in diabetes mellitus complications. *Modern Problems of Science and Education*, (4), 145. In Russian.
19. van den Berg B.M., Wang G., Boels M., et al. Glomerular Function and Structural Integrity Depend on Hyaluronan Synthesis by Glomerular Endothelium. *J Am Soc Nephrol*. 2019. 30 (10): 1886–1897. doi:10.1681/ASN.2019020192.
20. Queisser K., Mellema R., Petrey A. Hyaluronan and its receptors as regulatory molecules of the endothelial interface. *J Histochem Cytochem*. 2021. 69 (1): 25–34. doi:10.1369/0022155420954296.
21. Wang G., Kostidis S., Tiemeier G., et al. Shear Stress Regulation of Endothelial Glycocalyx Structure Is Determined by Glucobiosynthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. 40 (2): 350–364. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313399.
22. Hirota T., Levy J., Iba T. The influence of hyperglycemia on neutrophil extracellular trap formation and endothelial glycocalyx damage in a mouse model of type 2 diabetes. *Microcirculation*. 2020. 27: e12617. doi:10.1111/micc.12617.
23. Aggarwal H., Pathak P., Kumar Y., et al. Modulation of insulin resistance, dyslipidemia and serum metabolome in iNOS knockout mice following treatment with nitrite, metformin, pioglitazone, and a combination of ampicillin and neomycin. *Int J Mol Sci*. 2021. 23 (1): 195. doi:10.3390/ijms23010195.
24. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Muravyeva A.A. (2023). Pharmacological correction of glycocalyx injuries. *Transbaikal Medical Bulletin*, (2), 131–140. In Russian.
25. Ding Y., Zhou Y., Ling P., et al. Metformin in cardiovascular diabetology: A focused review of its impact on endothelial function. *Theranostics*. 2021. 11: 9376–9396. doi:10.7150/thno.64706.
26. DeFronzo R., Reeves W., Awad A.S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: Impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021. 17: 319–334. doi:10.1038/s41581-021-00393-8.
27. Heerspink H., Perco P., Mulder S., et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019. 62: 1154–1166. doi:10.1007/s00125-019-4859-4.
28. Chang M., Liu G., Wang Y., et al. Long non-coding RNA LINC00299 knockdown inhibits ox-LDL-induced T/G HA-VSMC injury by regulating miR-135a-5p/XBP1 axis in atherosclerosis. *Panminerva Med*. 2022. 64: 38–47. doi:10.23736/S0031-0808.20.03942-7.
29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., et al. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020. 1864 (4): 129533. doi:10.1016/j.bbagen.2020.129533.

30. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018. 38 (7): 1427–1439. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839.
31. Gamez M., Elhegni H.E., Fawaz S. Heparanase inhibition as a systemic approach to protect the endothelial glycocalyx and prevent microvascular complications in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2024. 23: 50. doi:10.1186/s12933-024-02133-1.
32. Amjad M.V. Dendrimers in targeted delivery of anticancer drugs: achievements, problems and prospects for further research. *Pharm Pharmacol.* 2021;1.
33. Machin D., Trott D., Gogulamudi V., et al. Glycocalyx-targeted therapy ameliorates age-related arterial dysfunction. *Geroscience.* 2023. Online ahead of print. doi:10.1007/s11357-023-00745-1.
34. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost.* 2019. 17 (1): 31–38. doi:10.1111/jth.14324.
35. Roshan-Milani S., Khalilpour J., Abdollahzade F.A. The heparanase inhibitor (sulodexide) decreases urine glycosaminoglycan excretion and mitigates functional and histological renal damages in diabetic rats. *Acta Med Bulg.* 2019. 46 (2): 41–46. doi:10.2478/amb-2019-0017.
36. Li T., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Int Angiol.* 2018. 37: 72.
37. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., et al. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017. 361 (1): 115–121. doi:10.1124/jpet.116.239509.
38. Ligi D., Benitez S., Croce L., et al. Electronegative LDL induces MMP-9 and TIMP-1 release in monocytes through CD14 activation: inhibitory effect of glycosaminoglycan sulodexide. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018. 1864 (12): 3559–3567. doi:10.1016/j.bbadis.2018.09.022.
39. De Felice F., Megiorni F., Pietrantonio I., et al. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019. 23 (6): 2669–2680. doi:10.26355/eurrev_201903_17415.
40. Giurdanella G., Lazzara F., Caporarello N., et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol.* 2017. 142: 145–154. doi:10.1016/j.bcp.2017.06.130.
41. Matuska J., Benova K. Development of wall stiffness parameters in diabetes mellitus type II—evaluation of therapeutic effect of sulodexide vs naftidrofuryl: an open controlled 2-year study. *Vasa-Eur J Vasc Med.* 2017. 46: 30. doi:10.1024/0301-1526/a000651.
42. Sokologorsky S.V., Ovechkin A.M., Politov M.E., Bulanov E.L. Restore glycocalyx! Are there any possibilities? *Anesteziol Reanimatol.* 2022. 1: 102–110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102. In Russian.
43. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021. 38 (3): 1483–1513. doi:10.1007/s12325-021-01620-1.
44. Li Z., Wu N., Wang J., et al. Low molecular weight fucoidan restores diabetic endothelial glycocalyx by targeting neuraminidase 2: A new therapy target in glycocalyx shedding. *Br J Pharmacol.* 2024. 181 (9): 1404–1420. doi:10.1111/bph.16288.
45. Zahan M.S., Hasan A., Rahman M.H., et al. Protective effects of fucoidan against kidney diseases: Pharmacological insights and future perspectives. *Int J Biol Macromol.* 2022. 209 (Pt B): 2119–2129. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.192.
46. Heimerl M., Sieve I., Ricke-Hoch M., et al. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages. *Basic Res Cardiol.* 2020. 115: 62.
47. Foote C., Ramirez-Perez F., Smith J., et al. Neuraminidase inhibition improves endothelial function in diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023. 325 (6): 1337–1353. doi:10.1152/ajpheart.00337.2023.
48. Guo Z., Tuo H., Tang N., et al. Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative

stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice. Int J Biol Sci. 2022. 18 (2): 826–840. doi:10.7150/ijbs.65938.

Информация об авторах:

1. **Воробьёва Анна Павловна**, врач анестезиолог-реаниматолог палат реанимации и интенсивной терапии, ассистент кафедры скорой и неотложной медицинской помощи с курсом ДПО, e-mail: a.v.955@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>;
2. **Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>;
3. **Батурин Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, с курсом ДПО, e-mail: prof.baturin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>;
4. **Массоров Владислав Викторович**, врач анестезиолог-реаниматолог палат реанимации и интенсивной терапии, e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>.

Author information:

1. **Vorobyeva A.P.**, anesthesiologist-resuscitator of the Intensive Care and Intensive Care Wards, Assistant of the Department of Emergency Medical Care with a course of Additional Postgraduate Education, e-mail: a.v.955@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>;
2. **Bykov Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>;
3. **Baturin V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, with a course of Additional Postgraduate Education, e-mail: prof.baturin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>;
4. **Massorov V.V.**, anesthesiologist-resuscitator of the Intensive Care and Intensive Care Wards, e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

¹Гарганеева Н.П., ²Петрова М.М., ²Шимохина Н.Ю., ²Тарбеева А.С., ²Позднякова Д.М., ²Фукс В.Е.

ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире, что делает её актуальной темой для изучения и обсуждения. Современный взгляд на проблему ИБС предполагает комплексный подход к пониманию факторов риска, которые способствуют развитию этого заболевания. Традиционно к основным факторам риска относились: гипертония, дислипидемия, курение, сахарный диабет и ожирение. Однако последние исследования показывают, что к этому списку следует добавить и другие аспекты: – генетическую предрасположенность и уровень стресса.

Анализ исследований, приводящихся в настоящем обзоре, показывает, что дислипидемия (апоВ/апоА1), курение, психосоциальные факторы, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, алкоголь, низкая физическая активность, недостаточное потребление фруктов являются наиболее значимыми факторами риска развития ишемической болезни сердца. В последнее время особое внимание обращается на психоэмоциональные/психосоциальные факторы, требующие тщательной проработки в рамках профилактики, лечения и реабилитации пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия

¹Garganeeva N.P., ²Petrova M.M., ²Shimokhina N.Yu., ²Tarbeeveva A.S., ²Pozdnyakova D.M., ²Fuks V.E.

RISK FACTORS FOR CORONARY HEART DISEASE

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Moskovsky Trakt St., Tomsk, Russia, 634050;

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Abstract. Coronary heart disease (CHD) remains one of the leading causes of death and disability worldwide, which makes it an urgent topic for study and discussion. The modern view of the problem of coronary heart disease suggests an integrated approach to understanding the risk factors that contribute to the development of this disease. Traditionally, the main risk factors were hypertension, dyslipidemia, smoking, diabetes mellitus, and obesity. However, recent research shows that other aspects should be added to this list: genetic predisposition and stress levels.

An analysis of the studies presented in this review shows that dyslipoproteinemia (ApoV/ApoA1), smoking, psychosocial factors, diabetes mellitus, hypertension, abdominal obesity, alcohol, low physical activity, and insufficient fruit intake are the most significant risk factors for coronary heart disease. Recently, special attention has been paid to psychoemotional/psychosocial factors that require careful consideration in the framework of prevention, treatment and rehabilitation of patients.

Keywords: Coronary heart disease, cardiovascular diseases, risk factors, myocardial infarction, arterial hypertension.

Концепция «факторов риска» коронарной болезни сердца получила самое широкое распространение в практическом и также в теоретическом здравоохранении после опубликованных в 1957 г. результатов первого эпидемиологического исследования сердца Фрамингема (США) – Framingham Heart Study [1]. Целью исследования является определение наиболее часто встречающихся факторов риска среди различных возрастных групп населения на примере следующих заболеваний и вредных привычек: атеросклероз, влияние табакокурения на сердечно-сосудистую систему, высокие значения артериального давления, а также повышенные показатели холестерина с последующим развитием ишемической болезни сердца (ИБС).

В крупномасштабном Фрамингемском исследовании, послужившим фундаментом профилактической кардиологии, был предложен и введен в практическую медицину термин «фактор риска». Исследование было начато ещё в 1948 году, и в общей сложности в нем приняло участие достаточно большое количество людей, а именно – более 15 000 человек трех поколений, это были сами участники, их дети и внуки. Результаты этого исследования представили мировой медицинской общественности достаточно ценную информацию об эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и их основных факторах риска (высокое артериальное давление, высокое содержание липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови (соответственно противоположное состояние – снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также повышение триглицеридов (ТГ)), табакокурение, ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, возраст, пол, психосоциальные факторы), ответственных за появление и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2].

По определению World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ), под фактором риска (ФР), или risk factor, понимается свойство или особенность, а также определенное состояние или поведение человека, или какое-либо воздействие на него, повышающее вероятность развития заболевания или травмы, которые в последующем могут значительно усугубить состояние человека [3].

Согласно ВОЗ, выделяют ряд хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые имеют значительное социальное значение. К ним относятся: болезни сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, хронические заболевания органов дыхания и сахарный диабет. Эти заболевания занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидности в разных уголках планеты. В 2009 году ВОЗ подтвердила, что существует прямая связь между развитием ХНИЗ и факторами риска [2]. Около 75% случаев смертности от основных ХНИЗ связаны с восемью ключевыми факторами риска. Среди них выделяются четыре поведенческих аспекта: наличие вредных привычек (курение, злоупотребление наркотиками), неправильное питание (недостаток свежих фруктов и овощей, избыток соли, животных жиров и быстрых углеводов), низкий уровень физической активности и чрезмерное потребление алкоголя. Эти поведенческие факторы, как правило, формируются в молодом возрасте под воздействием окружающей среды и общественного мнения. В определенных условиях они могут способствовать развитию биологических факторов риска, таких как артериальная гипертензия, повышенный уровень липидов в крови, гипергликемия и избыточная масса тела или ожирение [3]. Дислипидемия (ДЛП) связана также с «поведенческими» дисгормональными процессами, например, в последние годы большое внимание уделяется триаде быстро прогрессирующих ранних заболеваний: метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет (преимущественно второго типа, инсулинорезистентность), ведь все эти состояния напрямую сообщены с образом и восприятием жизни человека. Внутренними причинами ДЛП являются: эндокринные патологии (самое часто встречающееся – это, в первую очередь, гипотиреоз), а также хроническая болезнь почек (ХБП). К наиболее жизнеугрожающим, тератогенным ДЛП относятся изолированная (семейная) гиперхолестеринемия (ГХС) и изолированная гипертриглицеридемия (ГТГ) [4, 5].

Более 80% случаев преждевременной смерти от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) связано с четырьмя основными группами: сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), злокачественными новообразованиями (ЗНО), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и

сахарным диабетом (СД). Эти заболевания имеют общие модифицируемые факторы риска, которые оказывают негативное влияние на их возникновение и прогрессирование. Наличие и взаимодействие факторов риска ХНИЗ усиливает влияние на здоровье, как и каждый отдельный ФР (так как один может являться триггером, способствуя в дальнейшем присоединению других). Каждое из основных заболеваний имеет связь с двумя или более факторами риска. Согласно данным Роспотребнадзора, образ жизни, включая модифицируемые факторы, такие как курение, потребление алкоголя и несбалансированное питание, оказывает значительное негативное воздействие на здоровье почти 44,5% населения Российской Федерации (РФ) [6].

Наличие нескольких хронических заболеваний может быть выявлено одновременно у одного человека. Определяется как сосуществование двух и/или более патологий у одного пациента, патогенетически, биохимически и генетически взаимосвязанных между собой [7]. Наглядный пример кардиологической коморбидности (наличие нескольких заболеваний у одного пациента, связанных между собой одним патогенетическим механизмом действия) – это ишемическая болезнь сердца, так как ИБС является одним из финальных звеньев сердечно-сосудистого континуума и характеризуется сочетанием с другими ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП), перенесенный мозговой инсульт), а также с некардиальными заболеваниями (СД, ХОБЛ, ХБП, гипотериоз, анемия и др.), которые пагубно влияют на больного с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

Профилактика хронических неинфекционных заболеваний, как рекомендует ВОЗ, требует комплексного подхода, включающего: анализ распространенности заболеваний среди различных возрастных групп населения, целенаправленную корректировку факторов риска, мониторинг соблюдения и выполнения профилактических мер и своевременное устранение этих факторов.

Вклад вышеописанных ФР, ответственных, в первую очередь, за развитие, прогрессирование, инвалидизацию и преждевременную смертность от болезней системы кровообращения, в России продолжает оставаться на достаточно высоком уровне. Это показывает необходимость повышения контроля эффективности профилактических стратегий на всех уровнях медицинской системы и осуществления полного и качественного охвата среди всех групп населения [9].

Как в России, так и во всем мире, различные сердечно-сосудистые заболевания являются одними из преобладающих причин смертности. Летальный исход от ССЗ во всем мире возрос с 12,1 млн в 1990 году до 20,5 млн в 2021 году, согласно последнему отчету от Всемирной федерации сердца (World Heart Report, 2023) [9]. Где ключевым выводом является то, что ФР различаются в разных регионах, в связи с чем жизненно важным является своевременная осведомленность стран и отдельных субъектов о соответствующем профиле факторов риска, при этом в разных странах профиль ФР имеет свои индивидуальные особенности. Это связано с уровнем экономики, культурными традициями, уровнем осведомленности, доступностью и заинтересованностью в сфере здравоохранения [9].

По оценкам ВОЗ, как было уже сказано, 75% смертности от ССЗ можно значительно уменьшить, благодаря модификации образа жизни. Использование современных индивидуальных инструментов скрининга, включая методы визуализации, имеет решающее значение для раннего выявления ФР и атеросклеротических ССЗ, так как дислипотеинемия характеризуется длительным, прогрессирующим течением, зачастую протекающим бессимптомно для пациента, до развития уже острого необратимого события. У 50% больных первым клиническим проявлением ССЗ является острый инфаркт миокарда (ОИМ) или внезапная сердечная смерть, в связи с чем раннее выявление лиц высокого и очень высокого риска является основной проблемой при реализации профилактических стратегий в обществе, особенно в структуре работоспособного населения [10, 11].

В последние годы регистрируется закономерность: уровень холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) имеет тенденцию к повышению с возрастом, причем это существенно различается у мужчин и женщин. Исследование показало, что мужчины в возрасте от 20 до 59 лет более подвержены атеросклеротическим изменениям, чем женщины того же возраста, что отражается в более высоких показателях ЛПНП. У женщин же значительный рост уровня ЛПНП обычно наблюдается после 50 лет, что связывают с наступлением менопаузы [5].

Следует отметить, что пациенты с установленным атеросклеротическим ССЗ относятся к категории очень высокого риска повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9]. В настоящее время для оценки сердечно-сосудистого риска используются различные модифицированные модели прогнозирования неблагоприятного исхода [11]. У пациентов, не имеющих документально подтвержденного диагноза ССЗ, в рамках первичной профилактики, Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) предлагают применять обновлённые шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) и SCORE2-OP (Older Persons) для оценки 10-летнего риска как фатальных, так и нефатальных событий, таких как инфаркт миокарда и инсульт, особенно для людей старше 69 лет.

Вторичная профилактика включает ведение адекватной, доступной и оправданной терапии у пациентов с ССЗ с оценкой остаточного риска ССО. Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний и оценка эффективности его коррекции у пациентов с ССЗ позволяют прогнозировать долгосрочный остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), например, с помощью шкалы SMART (Secondary Manifestations of Arterial Disease) [11]. Авторы исследования подчеркнули, что вторичная профилактика, ориентированная на выявление и устранение факторов риска, а также на непрерывный мониторинг уже существующих заболеваний, имеет значительное положительное воздействие на здоровье населения. В работе также указано, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 20%, если у пациента уже есть предшествующее заболевание, связанное с сердечно-сосудистой системой, и отсутствует адекватно подобранная индивидуальная терапия [11].

Вопрос профилактики остается весьма актуальным при изучении факторов, способствующих не только возникновению хронической коронарной болезни, но и факторов, провоцирующих ее прогрессирование в виде развития острого коронарного синдрома (ОКС) или ОИМ как первого проявления ИБС, или повторного коронарного события. Векторы развития научного поиска в этом направлении не исчерпаны и однозначно будут усовершенствоваться в ближайшем будущем.

В настоящей статье мы ориентируемся на уже имеющийся теоретический и практический клинический опыт, реализующийся как в отечественном здравоохранении, так и в мировом медицинском сообществе. Вышеописанные факторы риска достаточно часто встречаются не только в практике врача-кардиолога, но и других специалистов, как на этапе диагностики и лечения, так и на профилактическом уровне. Внимание к данной проблеме особенно возросло в последние годы, что обуславливает нашу ориентацию исключительно на отдельные актуальные исследования, опубликованные в недавнем времени.

В этом отношении крупнейшим, а также единственным в России и уникальным по своим научным и практическим достижениям является многоцентровое наблюдательное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), инициированное Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2012 г. и ставшее главной платформой для дальнейших проспективных исследований (ЭССЕ-РФ-проспективное) ЭССЕ-РФ-2 и ЭССЕ-РФ-3, а также для разработки новых национально значимых проектов в сфере укрепления общественного здоровья [11].

Следует подчеркнуть, что результаты исследования ЭССЕ-РФ, полученные за период свыше 10 лет (включая 2021–2024 гг.), демонстрируют современную и актуальную картину распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Так, первоначально в исследовании ЭССЕ-РФ приняли участие 12 регионов РФ. В третьем исследовании ЭССЕ-РФ-3 участвуют 60 тысяч человек из 30 регионов, охватывающих все федеральные округа России, что позволяет учитывать разнообразные климатические, экономические и демографические характеристики. Исследование включает несколько этапов, среди которых – использование специально разработанного модульного вопросника, а также инструментальные измерения, такие как антропометрия, кистевая динамометрия, измерение артериального давления и подсчет частоты сердечных сокращений и пульса. В последние годы важным аспектом стал забор крови для биобанкирования и проведения лабораторных анализов, необходимых для диагностики [12, 13].

Реализация такого масштабного проекта в области практического здравоохранения,

продолжающегося в настоящее время, позволит собрать дополнительную достоверную информацию о факторах риска, специфичных для каждого региона России, оценить эффективность существующих индивидуальных профилактических программ и разработать новые с учетом географических и социально-демографических особенностей.

ИБС, занимая лидирующее положение в структуре смертности населения, по данным Российской и мировой статистики, представляет собой глобальную проблему общественного здоровья населения всемирного масштаба [14, 15].

Наиболее серьезным и несущим риск летального исхода осложнением ИБС является острый инфаркт миокарда, чаще всего обусловленный атеротромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии, что влечет за собой острую ишемию и некроз миокарда [16]. Оперативная диагностика ИБС, в том числе ОКС и ОИМ, имеют определенный алгоритм, однако первичное выявление может быть затруднено для некоторых групп, например при атипичной стертой клинике ангинозного приступа, у пациентов с безболевым ишемией миокарда или при редкой форме инфаркта миокарда, а также у лиц старшей возрастной группы или при наличии сопутствующих заболеваний и состояний [16, 17].

Изучение факторов, способствующих развитию ИМ, в том числе и повторного, рассматривается как ключевая проблема профилактики ССЗ. В последней редакции клинических рекомендаций «Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024» в перечень доказанных известных и часто встречающихся факторов развития и прогрессирования ИБС, подчеркивая их значимость, включены следующие модифицируемые и немодифицируемые факторы [16].

Соответственно рекомендациям (2024) главными модифицируемыми (*управляемыми*) факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) являются [16]:

А) Биологические (метаболические):

- дислипотеидемия;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- ожирение;

Б) Поведенческие:

- курение;
- гиподинамия;
- злоупотребление алкоголем;
- стресс, тревога, нарушения сна.

Немодифицируемые факторы риска ИБС:

- мужской пол;
- возрастной фактор;
- отягощенный семейный анамнез по ССЗ (подтвержденный диагноз ИМ или ишемического инсульта у родственников первой линии, у женщин — до 65 лет, у мужчин — до 55 лет).

К социальным факторам риска, предрасполагающим к массовому распространению ИБС в развивающихся странах, отнесены:

- урбанизация;
- индустриализация;
- несбалансированное питание;
- низкий уровень развития экономики страны.

Отдельное внимание хочется уделить метаболическим модифицируемым факторам риска, на примере артериальной гипертензии, под которой мы понимаем стойкое повышение артериального давления (АД) выше пороговых значений систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [18].

АГ занимает одно из лидирующих мест в развитии ССО, наряду с ИБС, ХСН и ХБП. Можно провести прямую взаимосвязь между высокими показателями АД и вероятностью смертельного исхода. Анализ данных исследования выявил, что увеличение САД свыше 140 мм рт. ст. приводит к

существенному увеличению смертности и инвалидности в 70% случаев, в основном за счет развития ишемических и геморрагических инсультов [19, 20, 21].

Отмечается связь возраста пациента и уровней артериального давления с развитием ССО, а именно, у людей старше 50 лет более сильным предиктором неблагоприятных событий будут уровни САД, тогда как у молодых людей большее значение имеют показатели ДАД [18, 22]. Кроме того, оказалось, что АГ увеличивает риск развития ИМ, даже при условии, что некоторые пациенты принимали антигипертензивную терапию (АГП), но при этом не смогли достичь целевых уровней АД для своей возрастной группы вследствие разных причин: неадекватный подбор терапии, недисциплинированный подход к лечению или наличие других сопутствующих патологий [20, 23, 24].

Не менее важная роль принадлежит АГ в качестве провоцирующего фактора развития ИМ в случаях выраженного ишемического дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода к клеткам миокарда. К непосредственно провоцирующим нарушение этого равновесия относят следующие состояния: пароксизмальная тахикардия, гипертонический криз, аортальный стеноз, а также гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) [25, 26, 27].

СД является самостоятельным фактором риска ССЗ атеросклеротического генеза. Пациенты с СД и ИБС относятся к группе очень высокого риска. При этом ИБС относится причиной 40–80% смертельных исходов у больных с СД [28]. К патофизиологическим механизмам возникновения и прогрессирования атеросклероза и ИБС у пациентов с сахарным диабетом являются сосудистые изменения с развитием дисфункции эндотелия, обусловленной наличием гипергликемии, дислипидемии, а также воспалительными реакциями и гиперкоагуляцией [29, 30].

Сочетание сахарного диабета и АГ повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, что существенно увеличивает риск развития неблагоприятных и смертельных исходов. Динамика прогрессирует с возрастом, так, люди старше 40 лет имеют уже одно ССЗ, при этом самым важным моментом в клинике таких пациентов является малосимптомное, порой неспецифическое течение, что затрудняет диагностику и лечение кардиологического заболевания [31].

Учитывая тот факт, что большинство ФР являются управляемыми, раннее выявление факторов риска развития ИБС, ранняя диагностика ИБС, а также подбор адекватной лекарственной терапии и коррекция поведенческих факторов будут направлены на снижение смертности пациентов. Эффективное управление хорошо известными ФР, а также внедрение здорового образа жизни может предотвратить значительное количество случаев нефатального или фатального ИМ, а также позволит значительно снизить риск неблагоприятных событий и преждевременной смерти от ССЗ [9, 10, 32].

Анализ крупных исследований показывает, что возникновение и развитие инфаркта миокарда может быть предупреждено благодаря своевременной диагностике и индивидуальному подходу к лечению модифицируемых факторов риска [33]. Результаты многоцентрового исследования «ЭССЕ-РФ» вызывают интерес благодаря анализу распространенности инфаркта миокарда (ИМ) и его связи с различными факторами риска (ФР), а также среднесрочным прогнозам по комбинированной конечной точке, включающей как фатальные, так и нефатальные сердечно-сосудистые события у пациентов с историей ИМ. Особенно стоит отметить, что исследование выявило более значимую связь между факторами риска и пациентами с впервые возникшим инфарктом по сравнению с теми, кто уже имел повторные эпизоды, за исключением таких показателей, как частота сердечных сокращений (ЧСС) и курение. Исследование еще раз подтверждает, что до развития первичного ИМ состояние здоровья во многом определяют поведенческие, социальные и биологические ФР, своевременная коррекция которых может значительно уменьшить риск ССО [34].

С целью снижения риска повторных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, перенесших ИМ, для улучшения прогноза и восстановления функций сердечно-сосудистой системы (ССС), нормализации психоэмоционального состояния, повышения качества жизни, работоспособности и приверженности к лечению в клинических рекомендациях «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», одобренных и принятых на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (26.09.2024), подчеркивается важность мероприятий по коррекции ФР в рамках вторичной профилактики и кардиореабилитации [33].

Ключевыми компонентами комплексных программ реабилитации пациентов с ИБС, в том числе перенесших ИМ, является модификация образа жизни (отказ от курения, нерационального питания, контроль дислипидемии, АГ, коррекция избыточной массы тела/ожирения, гиподинамии, гипергликемии при СД, психосоциальных факторов) [9, 17, 35].

В последнее время отмечается рост показателя липопротеинов крови, связанных с увеличением риска атеросклеротических ССЗ среди молодого населения (мужчины <55 лет, женщины <65 лет) за счет роста частоты метаболического синдрома и урбанизации среди мужского населения, а у женщин за счет осложненного акушерского и гинекологического анамнеза: наличия эпизодов преэклампсии, гестационного диабета, преждевременной менопаузы и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [36].

Распространенность ИБС, неблагоприятные факторы и коморбидные состояния, влияющие на возникновение и прогноз при ИМ, интересуют ученых и врачей еще со времен Framingham Heart Study [1]. В продолжении данной работы, используя данные не одного поколения с семейной предрасположенностью к развитию ИМ, авторы установили, что дети, у которых родители перенесли ранний ИМ, имеют абсолютно низкий риск развития ССЗ, в том числе ИМ, при том условии, что в их жизни отсутствуют вышеизложенные факторы риска. Таким образом, изменение образа жизни, своевременное выявление модифицируемых (биологических и поведенческих) и немодифицируемых ФР благотворно влияет на дальнейшее существование индивидуумов с минимальными рисками развития неблагоприятных заболеваний ССС [37].

Однозначное утверждение о важности ФР в развитии инфаркта миокарда продемонстрировано в крупном исследовании INTERHEART [37]. Анализ показал, что девять известных факторов, включая дислипидемию (неправильное соотношение аполипопротеинов В/А1), курение, психосоциальные аспекты, артериальную гипертензию, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, недостаток физической активности, неправильное питание и употребление алкоголя, являются причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) у 90% мужчин и 94% женщин, независимо от их возраста и региона проживания. При этом наибольшее влияние на возникновение ИМ оказывают дислипидемия и курение. Группа психосоциальных факторов (социальная изоляция, стресс на работе или в семейной жизни, депрессия) ассоциируется с риском развития ИМ и занимает третье место из числа девяти других (табл. 1).

Таблица 1

Влияние потенциально модифицируемых факторов риска, связанных с инфарктом (исследование INTERHEART): исследование случай-контроль (в 52 странах мира)

	Факторы риска	Коэффициент шансов (вклад фактора)	Популяционный риск
1	Дислипидемия (апоВ/апоА1)	3,25	49,20%
2	Курение	2,87	35,70%
3	Психосоциальные факторы	2,67	32,50%
4	Сахарный диабет	2,37	9,90%
5	Артериальная гипертензия	1,91	17,90%
6	Абдоминальное ожирение	1,12	20,10%
7	Алкоголь	0,91	6,70%
8	Низкая физическая активность	0,86	12,20%
9	Недостаточное потребление фруктов	0,7	13,70%

В последнее время отмечается новая, совсем не уступающая по значимости и масштабу действия, причина, усугубляющая течение ССЗ, это – психоэмоциональные расстройства [38, 39]. Человек все больше сталкивается с ментальными проблемами, при этом отсутствует должный уровень служб психологической поддержки, и не всегда есть желание самого пациента разобраться в данном вопросе, принять факт психоэмоционального расстройства и разрешить эту тягостную проблему. Есть данные, согласно которым депрессия диагностируется у 16–23%, тревога – у 18–29% пациентов, уже имеющих

в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы [40].

В клинической практике часто наблюдаются пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых уже имеется несколько взаимосвязанных факторов риска. Это существенно повышает и без того высокий риск развития осложнений, связанных с сердечно-сосудистой коморбидностью. Наличие хотя бы одного из перечисленных факторов риска у пациентов с ИБС почти удваивает общую смертность и увеличивает вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний почти втрое по сравнению с теми, у кого этих факторов нет [7]. К наиболее неблагоприятным прогностическим событиями у коморбидных пациентов с ИБС относятся ИМ и мозговой инсульт (МИ), при этом особенно значимым является сочетание перенесенных ИМ и МИ в анамнезе [8, 32].

В заключение, необходимо отметить, что изучение факторов риска ишемической болезни сердца остается актуальной задачей как для отечественного, так и для мирового здравоохранения. Исследования, начиная с Framingham Heart Study, предоставили в наше распоряжение ценные практические сведения о влиянии различных факторов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, и, в частности, инфаркта миокарда. А результаты многоцентрового исследования «ЭССЕ-РФ» подчеркивают необходимость дальнейшего изучения факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в различных регионах Российской Федерации, среди которых важное место отводится психосоциальным факторам, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациентов. В связи с этим не вызывает сомнений важность ранней диагностики и управления модифицируемыми факторами риска, такими как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и нездоровый образ жизни, поскольку они могут значительно снизить вероятность развития такого серьезного сердечно-сосудистого события, каким является острый инфаркт миокарда, при этом способствуя сокращению бремени ССЗ и улучшению качества жизни пациентов.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (2023–2025) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», № 123022800057-6.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Гарганеева Н.П. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, анализ литературы по теме исследования).

Петрова М.М. – 20% (утверждение окончательного варианта статьи).

Шимохина Н.Ю. – 20% (разработка концепции статьи, поиск и форматирование литературных источников, написание текста статьи).

Тарбеева А.С. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Позднякова Д.М. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Фукс В.Е. – 10% (техническое редактирование).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18 – Внутренние болезни;

3.1.20 – Кардиология.

Список литературы:

1. Møller A.L., Vasan R.S., Levy D., Andersson Ch., Lin H. Integrated omics analysis of coronary artery calcifications and myocardial infarction: the Framingham Heart Study. Scientific Reports. 2023 Dec 7. 13 (1). 21581. doi: 10.1038/s41598-023-48848-1.
2. Аксенова Е.И., Короткова Е.О., Горбатов С.Ю., Камынина Н.Н. Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний взрослого населения: международный опыт. Обзор. М.: ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

- Департамента здравоохранения города Москвы». 2022. ISBN 978-5-907404-93-9.
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 21 (4). 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
 4. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., и соавт. Нарушение липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023. 28 (5). 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
 5. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и соавт. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ. Кардиология. 2022. 62 (7). 12–22. doi: 10.18087/cardio.2022.7.n2051.
 6. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. 18 (1). 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
 7. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и соавт. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. 23 (3). 3996. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996.
 8. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023. 28 (5). 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
 9. Perone F., Bernardi M., Redheuil A., Mafrica D. Role of cardiovascular imaging in risk assessment: recent advances, gaps in evidence, and future directions. J Clin Med. 2023. 12 (17). 5563. doi: 10.3390/jcm12175563.
 10. Panattoni G., Desimone P., Toto F., et al. Cardiovascular risk assessment in daily clinical practice: when and how to use a risk score. Eur Heart J Suppl. 2025. 27 (1). 16–21. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae100.
 11. Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20 (5). 2987. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2987.
 12. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и соавт. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 21 (5). 3246. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246.
 13. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и соавт. Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. 23 (5). 4022. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4022.
 14. Timmis A., Vardas P., Townsend N., et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J. 2022. 43 (8). 716–799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.
 15. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и соавт. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024. 29 (9). 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110.
 16. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российский кардиологический журнал. 2025. 30 (3). 6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306.
 17. Visseren F., Mach F., Smulders Y., Carballo D. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021. 42 (34). 3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

18. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024. 29(9). 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
19. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec. 41 (12). 1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
20. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и соавт. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019. 15 (4). 450–66. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
21. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazooq Z.I., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023. 147 (8). 93–621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
22. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018. 36 (10). 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
23. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и соавт. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019. 15 (4). 450–466. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
24. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024. 29 (9). 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
25. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., и соавт. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). Российский кардиологический журнал. 2019. (6). 7–21. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
26. Мотова А.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: современный взгляд на проблему. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023. 12 (3). 192–199. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-192-199.
27. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019. 40 (3). 237–269. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
28. Marx N., Federici M., Schütt K., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023 Oct 14. 44 (39). 4043–4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
29. Temporelli P.L. Oral semaglutide: an innovative paradigm in the management of cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2025. 27 (1). 1–5. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae086.
30. Кокожева М.А., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Острый коронарный синдром при сахарном диабете: особенности патогенеза, течения и терапии. Профилактическая медицина. 2021. 24 (2). 89–96. doi: 10.17116/profmed20212402189.
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2023. 26 (2). 1–157. doi: 10.14341/DM13042.
32. Mourtzinis G., Bager J-E., Andersson T. Does risk factor control beat familial predisposition for myocardial infarction? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025 Jan. 32 (2). 139–140. doi: 10.1093/eurjpc/zwae188.

33. Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., и соавт. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. Российский кардиологический журнал. 2022. 27 (6). 4952. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952.
34. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. 2024. 13. 55–161. doi: 10.1093/ehjacc/zuad107.
35. Mousavi I., Suffredini J., Virani S.S., et al. Early-onset atherosclerotic cardiovascular disease. European Journal of Preventive Cardiology. 2025 Jan; 32 (2). 100–112. doi: 10.1093/eurjpc/zwae240.
36. Møller A.L., Larson M.G., Xanthakis V., Vasan R.S., Andersson C. Modifiable risk factors and risk of myocardial infarction in offspring with parental disease. European Journal of Preventive Cardiology. 2025. 32 (2). 131–138. doi: 10.1093/eurjpc/zwae169.
37. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004. 364 (9438). 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
38. Белялов Ф.И., Сумин А.Н., Гарганеева Н.П., и соавт. Психические расстройства и сердечно-сосудистые болезни: клинические рекомендации Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. 13 (3). 222-253. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253.
39. Песковец Р.Д., Штарик С.Ю. Ассоциация психосоциальных факторов риска и ишемической болезни сердца в открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири. Сибирское медицинское обозрение. 2021. (5). 47–53. doi:10.20333/25000136-2021-5-47-53.
40. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023. 28 (5). 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.

References:

1. Møller A.L., Vasan R.S., Levy D., Andersson Ch., Lin H. Integrated omics analysis of coronary artery calcifications and myocardial infarction: the Framingham Heart Study. Scientific Reports. 2023 Dec 7. 13 (1). 21581. doi: 10.1038/s41598-023-48848-1.
2. Aksenova E.I., Korotkova E.O., Gorbato S.Yu., Kamynina N.N. Monitoring of risk factors for non-communicable diseases of the adult population: international experience. Review. M.: State Budgetary Institution of the city of Moscow "Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of the City of Moscow". 2022. ISBN 978-5-907404-93-9. In Russian.
3. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National Leadership 2022. Cardiovascular therapy and prevention. 2022. 21 (4). 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235. In Russian.
4. Yezhov M.V., Sergienko I.V., Kukharchuk V.V., et al. Lipid metabolism disorder. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023. 28 (5). 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471. In Russian.
5. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereshchenko S.N. et al. Prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian Registry of Acute myocardial infarction REGION. Cardiology. 2022. 62 (7). 12–22. doi: 10.18087/cardio.2022.7.n2051. In Russian.
6. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Cardiovascular therapy and prevention. 2019. 18 (1). 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66. In Russian.
7. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., et al. Comorbidity of patients with chronic non-communicable diseases in the practice of a general practitioner. The Eurasian leadership. Cardiovascular therapy and prevention. 2024. 23 (3). 3996. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996. In Russian.

8. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023. 28 (5). 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452. In Russian.
9. Perone F., Bernardi M., Redheuil A., Mafrica D. Role of cardiovascular imaging in risk assessment: recent advances, gaps in evidence, and future directions. J Clin Med. 2023. 12 (17). 5563. doi: 10.3390/jcm12175563.
10. Panattoni G., Desimone P., Toto F., et al. Cardiovascular risk assessment in daily clinical practice: when and how to use a risk score. Eur Heart J Suppl. 2025. 27 (1). 16–21. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae100.
11. Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A., Drapkina O.M. The study of the ESSAY-RF: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular therapy and prevention. 2021. 20 (5). 2987. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2987. In Russian.
12. Drapkina O.M., Shal'nova S.A., Imaeva A.E., et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation. The third study (ESSAY-RF-3). The rationale and design of the study. Cardiovascular therapy and prevention. 2022. 21 (5). 3246. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246. In Russian.
13. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Imaeva A.E., et al. Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in the Russian population. Cardiovascular therapy and prevention. 2024. 23 (5). 4022. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4022. In Russian.
14. Timmis A., Vardas P., Townsend N., et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J. 2022. 43 (8). 716–799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.
15. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., et al. Stable coronary artery disease. Clinical guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology. 2024. 29 (9). 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110. In Russian.
16. Russian Society of Cardiology. Clinical recommendations. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiograms. Russian Journal of Cardiology. 2025. 30 (3). 6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306. In Russian.
17. Visseren F., Mach F., Smulders Y., Carballo D. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021. 42 (34). 3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
18. Kobalava J.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology. 2024. 29 (9). 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117. In Russian.
19. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec. 41 (12). 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
20. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Imaeva A.E. et al. Prevalence of arterial hypertension, coverage of treatment and its effectiveness in Of the Russian Federation (data from the ESSE-RF-2 observational study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019. 15 (4). 450–66. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian.
21. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023. 147 (8). 93–621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
22. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018. 36 (10). 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

23. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Imaeva A.E., et al. Prevalence of arterial hypertension, coverage of treatment and its effectiveness in the Russian Federation (data from the ESSE-RF-2 observational study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019. 15 (4). 450–466. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian.
24. Kobalava J.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024. 29 (9). 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117. In Russian.
25. Averkov O.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., et al. Differentiated approach in diagnosis, formulation of diagnosis, management of patients and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (agreed position). *Russian Journal of Cardiology*. 2019. (6). 7–21. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21. In Russian.
26. Motova A.V., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: a modern view of the problem. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2023. 12 (3). 192–199. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-192-199. In Russian.
27. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019. 40 (3). 237–269. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
28. Marx N., Federici M., Schütt K., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023 Oct 14. 44 (39). 4043–4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
29. Temporelli P.L. Oral semaglutide: an innovative paradigm in the management of cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2025. 27 (1). 1–5. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae086.
30. Kokozheva M.A., Mardanov B.Yu., Mamedov M.N. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus: features of pathogenesis, course and therapy. *Preventive medicine*. 2021. 24 (2). 89–96. doi: 10.17116/profmed20212402189. In Russian.
31. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu., et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2023. 26 (2). 1–157. doi: 10.14341/DM13042. In Russian.
32. Mourtzinis G., Bager J-E., Andersson T. Does risk factor control beat familial predisposition for myocardial infarction? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025 Jan. 32 (2). 139–140. doi: 10.1093/eurjpc/zwae188.
33. Shal'nova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., et al. Myocardial infarction in the population of some regions of Russia and its prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2022. 27 (6). 4952. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952. In Russian.
34. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2024. 13. 55–161. doi: 10.1093/ehjacc/zuad107.
35. Mousavi I., Suffredini J., Virani S.S., et al. Early-onset atherosclerotic cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025 Jan; 32 (2). 100–112. doi: 10.1093/eurjpc/zwae240.
36. Møller A.L., Larson M.G., Xanthakis V., Vasan R.S., Andersson C. Modifiable risk factors and risk of myocardial infarction in offspring with parental disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025. 32 (2). 131–138. doi: 10.1093/eurjpc/zwae169.
37. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004. 364 (9438). 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
38. Belyalov F.I., Sumin A.N., Garganeeva N.P., et al. Mental disorders and cardiovascular diseases: clinical recommendations of the Baikal and Siberian Psychosomatic Associations. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2024. 13 (3). 222–253. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253. In Russian.
39. Peskovets R.D., Shtarik S.Yu. Association of psychosocial risk factors and coronary heart disease in the open population of a large industrial center in Eastern Siberia. *Siberian Medical Review*. 2021. (5).

47–53. doi:10.20333/25000136-2021-5-47-53. In Russian.

40. Yezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., et al. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023 28 (5). 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471. In Russian.

Сведения об авторах:

1. **Гарганеева Наталья Петровна**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, e-mail: garganeeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7353-7154>;
2. **Петрова Марина Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, e-mail: stk99@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>;
3. **Шимохина Наталья Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>;
4. **Тарбеева Алина Сергеевна**, студент лечебного факультета, e-mail: tarbeevaalin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2510-5326>;
5. **Позднякова Дарья Макаровна**, студент лечебного факультета, e-mail: dashkacucu@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8115-411x>;
6. **Фукс Валерия Евгеньевна**, ординатор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, e-mail: dollore21@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7813-135X>.

Author information:

1. **Garganeeva N.P.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, e-mail: garganeeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7353-7154>;
2. **Petrova M.M.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a course of Postgraduate Education, e-mail: stk99@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>;
3. **Shimokhina N.YU.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a course of Postgraduate Education, e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>;
4. **Tarbeeva A.S.**, student of the Faculty of Medicine, e-mail: tarbeevaalin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2510-5326>;
5. **Pozdnyakova D.M.**, student of the Faculty of Medicine, e-mail: dashkacucu@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8115-411x>;
6. **Fuks V.E.**, resident of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a course of Postgraduate Education, e-mail: dollore21@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7813-135X>.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

Колмаков А.И., Степанов А.Ю., Александрович Ю.С., Эсауленко Е.В., Погорельчук В.В.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПНЕВМОНИЙ, ОСЛОЖНЁННЫХ СЕПСИСОМ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Реферат.

Актуальность. Пневмония, осложнённая сепсисом, остаётся одной из ведущих причин летальности пациентов отделений интенсивной терапии. Раннее выявление жизнеугрожающих состояний и применение современных методов интенсивной терапии крайне важны для улучшения исхода.

Цель исследования: обобщить современные представления о диагностике и интенсивной терапии внебольничной, внутрибольничной и вирусной пневмонии, осложнённой сепсисом, с учётом актуальных клинических рекомендаций.

Материал и методы. Выполнен обзор публикаций 2018–2024 гг., включая отечественные и зарубежные гайдлайны (IDSA, SSC), а также данные клинических исследований по новым антибактериальным препаратам, биомаркерам и методам экстракорпоральной терапии.

Результаты. Современная стратегия включает персонализированную антибактериальную терапию, использование биомаркеров (PCT, MR-proADM, suPAR, presepsin), молекулярную диагностику (NGS), а также селективную гемосорбцию и иммунотерапию (ингибиторы IL-6, JAK/STAT). Особое внимание уделяется стратификации риска и раннему началу лечения.

Обсуждение. Остаются нерешёнными вопросы отбора пациентов для инновационных методов терапии, сроков их применения и оценки эффективности. Персонализированный подход требует дальнейшего изучения.

Заключение. Интенсивная терапия пневмонии, осложнённой сепсисом, учитывающая этиологию, данные мониторинга тяжести состояния и маркерный профиль, а также интеграцию новых терапевтических технологий, способствует снижению летальности и улучшению исходов.

Ключевые слова: пневмония, сепсис, интенсивная терапия, биомаркеры, персонализированный подход

Kolmakov A.I., Stepanov A. Yu., Aleksandrovich Yu. S., Esaulenko E.V., Pogorelchuk V.V.

INTENSIVE CARE MANAGEMENT IN THE ACUTE PHASE OF PNEUMONIA COMPLICATED BY SEPSIS

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya St., St. Petersburg, Russia, 194100

Abstract.

Relevance. Pneumonia complicated by sepsis remains one of the leading causes of mortality in intensive care units. Early recognition of life-threatening conditions and the implementation of modern therapeutic strategies are crucial for improving outcomes.

The aim of the research. To summarize current approaches to the diagnosis and intensive care management of community-acquired, hospital-acquired, and viral pneumonia complicated by sepsis, based on recent clinical guidelines.

Materials and Methods. A literature review was conducted covering publications from 2018 to 2024, including national clinical guidelines and international recommendations (IDSA, SSC), as well as clinical studies on novel antibacterial agents, biomarkers, and extracorporeal therapies.

Results. Current treatment strategies include personalized antibiotic therapy, use of prognostic and

diagnostic biomarkers (PCT, MR-proADM, suPAR, presepsin), molecular diagnostics (NGS), selective hemoadsorption, and targeted immunotherapy (IL-6 and JAK/STAT inhibitors). Special attention is given to early risk stratification and timely therapeutic intervention.

Discussion. Key issues remain unresolved regarding patient selection for advanced therapies, optimal timing, and criteria for treatment effectiveness. Further research is needed to refine personalized treatment approaches.

Conclusion. Intensive care for pneumonia complicated by sepsis requires an integrated approach based on pathogen profile, disease severity, immune status, and prognostic markers. Incorporation of innovative treatment methods can reduce mortality and improve clinical outcomes.

Keywords: pneumonia, sepsis, intensive care, biomarkers, personalized approach

Актуальность. Пневмония остаётся одной из ведущих причин инфекционной заболеваемости и смертности во всём мире, особенно у пациентов пожилого возраста и лиц с коморбидностью [1, 4, 19]. По данным ВОЗ (2023), ежегодно регистрируется более 450 млн случаев пневмонии, из которых около 2,5 млн заканчиваются летально [1]. К группам высокого риска относятся пациенты с хроническими заболеваниями лёгких, иммунодефицитными состояниями и те, кто длительно получает ИВЛ или иммуносупрессивную терапию [3].

Наиболее грозным осложнением пневмонии является сепсис, который существенно ухудшает прогноз. Согласно критериям Sepsis-3 и клиническим рекомендациям по сепсису (2024), диагноз устанавливается при наличии инфекционного процесса и признаков органной дисфункции, оцениваемых по шкалам SOFA/qSOFA [2, 5]. По данным GBD (2024), более 50 млн случаев сепсиса регистрируются ежегодно, половина из которых связана с пневмонией [3]. Летальность при пневмониях, осложнённых сепсисом, достигает 30–40%, особенно при инфицировании резистентной флорой [4, 19, 20].

Рост числа мультирезистентных штаммов (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, MRSA) значительно усложняет выбор эмпирической терапии и увеличивает риск неудачи лечения [4, 20].

Ключевым направлением в снижении летальности остаётся ранняя диагностика сепсиса. Биомаркеры, такие как прокальцитонин (PCT), IL-6, sTREM-1 и MR-proADM, демонстрируют высокую прогностическую значимость при стратификации риска и прогнозировании исходов, особенно при угрозе развития полиорганной недостаточности [14].

Цель исследования: обобщить современные представления о диагностике и интенсивной терапии внебольничной, внутрибольничной и вирусной пневмонии, осложнённой сепсисом, с учётом актуальных клинических рекомендаций.

Материалы и методы. Проведён аналитический обзор литературы за 2018–2024 годы с использованием баз данных PubMed, Scopus, eLibrary. В анализ включены национальные и международные клинические рекомендации (клинические рекомендации по сепсису 2024, SSC, IDSA/ATS), результаты рандомизированных исследований и метаанализов по теме диагностики, патогенеза и терапии сепсиса, осложняющего пневмонию.

Результаты и их обсуждение. Пневмония, осложнённая сепсисом, возникает в результате взаимодействия инфекционных агентов с иммунной системой, что запускает системный воспалительный ответ и органную дисфункцию [4, 14]. Возбудителями являются бактерии, вирусы и грибы, отличающиеся по вирулентности и устойчивости к терапии. На структуру патогенов существенно влияют антибиотикорезистентность и вирусные пандемии [7, 11].

Среди бактериальных агентов ключевыми остаются *Streptococcus pneumoniae* – ведущий возбудитель ВП у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов [4, 19]; *Staphylococcus aureus* (в т.ч. MRSA), продуцирующий α -токсин [4, 20]; *Klebsiella pneumoniae*, часто резистентная за счёт карбапенемаз [4, 20]; *Pseudomonas aeruginosa*, ассоциированная с тяжёлым течением в ОИТ [4, 20]; и *Acinetobacter baumannii*, обладающий высокой устойчивостью и способностью к биоплёнкообразованию [4, 20].

Вирусные инфекции часто провоцируют коинфекции, значительно повышающие риск сепсиса [13, 36]. К типичным возбудителям внебольничной пневмонии относятся *S. pneumoniae*,

M. pneumoniae, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, вирусы гриппа, SARS-CoV-2 и другие респираторные вирусы [11].

Антибиотикорезистентность остаётся глобальным вызовом: распространение MDR/XDR/PDR-штаммов требует пересмотра эмпирической терапии. Основные механизмы устойчивости включают продукцию β -лактамаз (blaKPC, blaNDM, blaOXA-48), модификацию мишеней (PBP2a, mecA) и активацию помп активного выброса (AcrAB-TolC, MexAB-OprM) [4, 20]. Перспективными подходами остаются новые антибиотики (цефидерокол, цефтазидим-авибактам, меропенем-ваборбактам), а также альтернативные стратегии, включая фаготерапию и антимикробные пептиды [4].

Повреждение респираторного эпителия при вирусной инфекции снижает барьерную функцию, подавляет фагоцитоз и усиливает бактериальную адгезию, способствуя суперинфекции [13, 36]. Наиболее значимыми вирусами считаются грипп А (H1N1, H3N2), RSV, SARS-CoV-2, метапневмовирус (HMPV) и аденовирус (AdV), особенно у иммунокомпрометированных пациентов [13, 36].

Цитокиновый дисбаланс, в частности при COVID-19, играет ключевую роль в гипервоспалительном ответе и развитии сепсиса [10]. Вирусы гриппа и SARS-CoV-2 значительно увеличивают риск бактериальных суперинфекций, что обосновывает необходимость раннего назначения комбинированной противовирусной и антибактериальной терапии [13, 36]. Так, коинфекция *S. aureus* выявлялась в 31,8% летальных случаев H1N1, а при COVID-19 часто фиксировались суперинфекции *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и инвазивный аспергиллёз (CAPA) [13, 36].

Грибковые инфекции, хотя и встречаются реже, могут вызывать тяжёлые формы пневмонии у пациентов с иммунодефицитом. *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* становятся актуальными, особенно после пандемии COVID-19 [11, 13]. Новые антимикотики, такие как исавуконазол и резафунгин, повышают эффективность терапии, однако сложности диагностики и задержка лечения продолжают ассоциироваться с высокой летальностью [11, 18].

Патофизиологические механизмы. Развитие сепсиса при пневмонии обусловлено сложным взаимодействием патогена и организма хозяина, приводящим к системному воспалительному ответу (SIRS), эндотелиальной дисфункции, нарушениям коагуляции и метаболическим изменениям [2, 14]. Системный воспалительный ответ возникает на фоне активации врождённого иммунитета и последующего нарушения регуляции иммунных, коагуляционных и метаболических процессов [2]. Ключевыми медиаторами выступают TLR-рецепторы, запускающие сигнальные каскады (NF- κ B, MAPK) с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), что усиливает инфильтрацию лёгочной ткани нейтрофилами и макрофагами и способствует прогрессированию системного воспалительного ответа (SIRS) [14, 16]. Дисфункция эндотелия занимает центральное место в патогенезе. Воспалительные медиаторы стимулируют экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), VEGF и разрушение межэндотелиальных контактов, что повышает проницаемость сосудистой стенки и приводит к альвеолярному отёку, микроциркуляторным нарушениям и гипоксии [14, 17]. Совокупность этих изменений способствует развитию полиорганной недостаточности (MODS).

Помимо воспаления, важную роль в патогенезе играет коагулопатия. Повреждение эндотелия активирует каскад свёртывания с формированием микротромбов и потреблением антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C), что ведёт к ДВС-синдрому и ухудшению тканевой перфузии [14, 15, 17]. Метаболические нарушения включают митохондриальную дисфункцию и переход на анаэробный гликолиз, сопровождающийся лактат-ацидозом. Это усиливает гипоксию и прогрессирование органной недостаточности. Дополнительно снижение митохондриального биогенеза и активация аутофагии могут усугублять клеточную гибель [16].

Финальной стадией патогенеза сепсиса является генерализованная сосудистая недостаточность. Высвобождение вазодилататоров (NO, простагландины, брадикинин) вызывает снижение сосудистого тонуса, падение системного сосудистого сопротивления и артериальной гипотензии, приводя к гипоперфузии жизненно важных органов [16]. Развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с рефрактерной гипоксемией, требующей респираторной поддержки [17].

Таким образом, сепсис при тяжёлой пневмонии – это системное расстройство с нарушением иммунной, сосудистой и метаболической регуляции. Эффективное лечение требует не только применения антибиотиков, но и ранней коррекции коагуляционных, сосудистых и метаболических нарушений. Применение антицитокиновой терапии, антикоагулянтов и эндотелиопротективных стратегий может снижать риск органной дисфункции и улучшать прогноз [14, 21].

Клинические проявления и диагностика. Пневмония, осложнённая сепсисом, сопровождается респираторными и системными проявлениями, отражающими степень воспаления, нарушения газообмена и органной дисфункции [2, 14]. Ранние симптомы часто неспецифичны: лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$), гипотермия ($<36^{\circ}\text{C}$), озноб, слабость, миалгии [2, 22]. Характерны кашель с мокротой (в т. ч. «ржавой» при *S. pneumoniae*), одышка, тахипноэ ($>22/\text{мин.}$), снижение $\text{SpO}_2 <92\%$, цианоз [4, 14, 19].

По мере прогрессирования заболевания развивается гипотензия ($<90/60$ мм рт. ст.), тахикардия, расстройства сознания (делирий, спутанность), связанные с гипоперфузией [2, 14, 16, 21]. Нарастает полиорганная недостаточность: острая почечная и печёночная дисфункция, коагулопатия, ДВС-синдром [4, 14, 17, 18], а также ОРДС, требующий респираторной поддержки [19].

Полиорганная дисфункция выявляется более чем у 30% пациентов с тяжёлым сепсисом и сопровождается летальностью свыше 40% [29].

Клиническая диагностика основывается на оценке как респираторных, так и системных проявлений. Комплексный подход с использованием лабораторных, микробиологических и инструментальных методов необходим для своевременного выявления сепсиса и начала интенсивной терапии [2, 12]. Лабораторная диагностика сепсиса при пневмонии включает оценку воспалительных, органоспецифических и коагуляционных маркеров. Общий анализ крови выявляет лейкоцитоз ($>12 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопению ($<4 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ и повышение СРБ (>100 мг/л), что отражает выраженное воспаление и дисрегуляцию иммунного ответа [2, 4, 8, 22]. Биохимические показатели (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины) позволяют оценить степень печёночной и почечной дисфункции; гипоальбуминемия (<30 г/л) ассоциирована с тяжёлым течением [4, 14, 17, 19]. Прокальцитонин (РСТ >2 нг/мл) используется для мониторинга течения воспалительного процесса, а также коррелирует с риском полиорганной недостаточности ($\text{OR} = 3,1$; 95% CI: 1,8–5,4) [12, 38]. Лактат (>2 ммоль/л) отражает тканевую гипоперфузию и служит прогностическим индикатором септического шока [12]. Перспективными биомаркерами являются sTREM-1, presepsin (sCD14-ST) и suPAR – они позволяют уточнить тяжесть состояния и прогноз [32–34]. Коагулопатия диагностируется по повышению D-димера, снижению антитромбина III и росту ПТИ, что указывает на развитие ДВС-синдрома [16].

Микробиологические исследования играют ключевую роль в идентификации возбудителя и выборе целевой антибактериальной терапии. Посев крови на стерильность даёт положительный результат только у 30–50% пациентов с сепсисом, особенно при грамотрицательной флоре (*Enterobacterales*, *P. aeruginosa*) [4, 20]. Материал из дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) позволяет выявить возбудителя; количественная оценка роста ($>10^4$ КОЕ/мл) помогает отличить колонизацию от истинной инфекции [4, 18, 19]. Методы молекулярной диагностики включают мультиплексную ПЦР для одновременного выявления бактерий, вирусов и грибов, включая атипичных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, SARS-CoV-2, вирус гриппа, RSV) [2, 4, 22]. Метагеномное секвенирование (NGS) – перспективный метод для обнаружения редких и полирезистентных микроорганизмов, не требующий посева, но пока ограничен в реальной клинической практике из-за высокой стоимости и технологической сложности [35].

Инструментальные методы позволяют визуализировать изменения в лёгких, оценить распространённость воспалительного процесса и выявить осложнения. Рентгенография грудной клетки выявляет инфильтраты, плевральный выпот и, при ОРДС, двусторонние альвеолярные затемнения [20]. Более чувствительной является КТ, особенно при атипичных, грибковых и вирусных поражениях; она позволяет детализировать осложнения (эмпиема, абсцедирование, ателектазы) [4, 20]. Эхокардиография применяется для исключения инфекционного эндокардита и оценки сократимости миокарда при септической кардиомиопатии [22]. Допплерография сосудов помогает

выявить тромбозы, а видеокапилляроскопия становится перспективным методом в оценке микроциркуляции при септическом шоке [4, 17, 20].

Интенсивная терапия. Интенсивная терапия пневмонии, осложнённой сепсисом, направлена на эрадикацию инфекционного агента, стабилизацию гемодинамики, коррекцию дыхательной недостаточности и предотвращение полиорганной дисфункции. Согласно клиническим рекомендациям по сепсису (Минздрав РФ, 2024), ключевыми принципами интенсивной терапии являются ранняя антибактериальная терапия, респираторная поддержка, адекватная инфузионная терапия, вазопрессорная поддержка и иммуномодулирующие стратегии [5, 6].

Антибактериальная и противовирусная терапия. Согласно международным рекомендациям, антибактериальная терапия должна быть начата в течение 1 часа после постановки диагноза септического шока, тогда как у пациентов с сепсисом без признаков шока рекомендовано проведение ускоренной диагностики и назначение терапии не позднее 3 часов после признания диагноза наиболее вероятным [20, 28]. Согласно клиническим рекомендациям (2024), выбор стартовой терапии определяется тяжестью состояния, риском ПРВ и локальной антибиотикорезистентностью; парентеральная терапия вне стационара не рекомендуется. В зависимости от клинической формы и предполагаемого возбудителя рекомендуются следующие схемы эмпирической терапии:

1. Внебольничная пневмония (ВП): амоксициллин/клавуланат + макролид (азитромицин, кларитромицин) или цефтриаксон + респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [4, 38]. Макролиды обладают иммуномодулирующим эффектом, особенно при ВП и ОРДС [30]. Комбинация β -лактама и макролида снижает летальность, особенно при бактериемии [31, 38].
2. Тяжёлая ВП с риском MRSA или *P. aeruginosa*: цефтазидим-авибактам + амикацин или цефидерокол (при КРП) [4, 20, 25, 38].
3. Госпитальная пневмония (БП) / вентилятор-ассоциированная пневмония (БАП): карбапенем + фторхинолон (меропенем/имипенем + левофлоксацин/ципрофлоксацин); при MRSA – ванкомицин или линезолид; при КРП – цефидерокол, колистин [4, 18, 20, 38].
4. Противовирусная терапия (при подтверждённой этиологии): осельтамивир или балоксавир марбоксил (грипп А/В), молнупиравир, ремдесивир (SARS-CoV-2), ганцикловир (ЦМВ) [13, 36]; начинать не позднее 8 часов от постановки диагноза и желательно в пределах 48 часов от появления симптомов. Возможна поддержка интерферонами (L03AB) [13].
5. Противогрибковая терапия: флуконазол, каспофунгин, вориконазол, амфотерицин В – в зависимости от возбудителя [9, 11].
6. Продолжительность терапии: лёгкая–средне-тяжёлая ВП – 5–7 дней [4]; тяжёлая БП/БАП – 7–14 дней [4, 17, 20]; при MRSA/*P. aeruginosa* – до 14 дней с контролем биомаркеров [4, 18, 20].

Согласно рекомендациям, стартовая терапия тяжёлой пневмонии включает комбинацию β -лактама (цефотаксим, ампициллин/сульбактам) с макролидом или фторхинолоном. При подозрении на *P. aeruginosa* или MRSA применяют расширенные β -лактам (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем) [39].

Вирусные инфекции (например, грипп) требуют назначения осельтамивира, а при вирусно-бактериальных коинфекциях (грипп + *S. pneumoniae*) – комбинированной терапии (например, ампициллин/сульбактам или цефтриаксон + противовирусные препараты), что снижает риск ОРДС и органной дисфункции [39].

Комбинация β -лактама с макролидом достоверно снижает смертность. Так, ретроспективное исследование среди 257 пациентов показало снижение летальности на 14-й день с 27% до 8% ($P = 0,02$), а на 30-й – с 37% до 18% по сравнению с монотерапией фторхинолонами [39, 40]. В многоцентровом проспективном исследовании применение макролидов у интубированных пациентов было связано со снижением смертности в ОИТ (HR 0,48; $P = 0,04$) [39, 41]. Метаанализ с участием 9 850 пациентов также подтвердил эффективность схемы β -лактама + макролид (ОР 0,82; $P = 0,02$) [39, 42]. Ряд исследований подчёркивает, что эффективность комбинированной терапии зависит от тяжести заболевания. Так, в проспективном исследовании с участием 1 131 пациента комбинированное

лечение не снижало 30-дневную смертность при умеренной тяжести, однако по критериям ATS/IDSA у пациентов с тяжёлой САР комбинация антибиотиков снижала летальность (OR 0,12; P = 0,03) [39, 43].

Помимо расширения антимикробного спектра, макролиды обладают иммуномодулирующим эффектом: снижают продукцию пневмолизина у *S. pneumoniae*, уменьшая риск системного воспаления и кардиальных осложнений [39, 44]. Международное исследование на 844 пациентах с пневмококковой бактериемией показало снижение 14-дневной смертности с 55% до 23% при применении комбинированной терапии (P = 0,015) [39, 45].

Ведущими возбудителями тяжёлой пневмонии, осложнённой сепсисом, остаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*. На фоне роста вирусных коинфекций (например, гриппа) возрастает необходимость назначения препаратов, активных против MRSA (ванкомицин, линезолид), что особенно важно при коинфекциях с *S. pneumoniae* или *S. aureus*, ассоциированных с более тяжёлым течением и высокой летальностью [39, 46–48].

Респираторная поддержка. Дыхательная недостаточность – ключевое проявление септического поражения лёгких, требующее индивидуального подбора респираторной терапии. При снижении SpO₂ <92% предпочтительна высокопоточная назальная оксигенотерапия (HFNO), обеспечивающая комфорт и снижающая риск интубации [22]. При неэффективности HFNO возможно использование неинвазивной вентиляции (НИВЛ), особенно при гипоксемии. Однако она противопоказана при гиперкапнии и выраженной полиорганной недостаточности [4, 17, 18, 20]. Инвазивная ИВЛ применяется при ОРДС и рефрактерной гипоксемии. Рекомендуется протективная вентиляция (6 мл/кг массы тела, РЕЕР ≥5 см H₂O) и положение «на животе» (prone-positioning) для улучшения оксигенации [4–6, 14, 20, 21, 23, 25, 27]. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) рассматривается при PaO₂/FiO₂ <80 мм рт. ст. и неэффективности ИВЛ [28]. В тяжёлых вирусных пневмониях с ОРДС респираторная поддержка начинается с HFNO или НИВЛ, а при прогрессировании – с индивидуализированной ИВЛ. Высоочастотная вентиляция может применяться как резервный метод, но её эффективность остаётся спорной [26].

Гемодинамическая и метаболическая поддержка. Коррекция гипотензии и тканевой гипоперфузии начинается с инфузионной терапии сбалансированными кристаллоидами (Рингера лактат, Plasmalyte). При гипоальбуминемии возможно применение альбумина [5, 14, 23, 24]. В случае рефрактерной гипотензии препаратом первой линии остаётся норэпинефрин; при недостаточном эффекте добавляется вазопрессин или его синтетические аналоги. Добутамин рекомендуется при септическом шоке у пациентов с миокардиальной дисфункцией, сохраняющейся гипоперфузией и снижением сердечного выброса при нормальном или повышенном АД после адекватной инфузионной терапии и введения норэпинефрина [5, 6, 14, 24].

Селективная гемосорбция рассматривается как вспомогательная стратегия при сепсисе, осложнённом полиорганной недостаточностью. В исследовании с использованием Efferon LPS отмечено улучшение гемодинамики и повышение 3-дневной выживаемости до 87% по сравнению с 60% в контрольной группе [48]. Применение CytoSorb при рефрактерном шоке обеспечило нормализацию кровообращения у 65% пациентов и 28-дневную выживаемость, превышающую прогноз по SOFA [49]. По данным когортного исследования (n = 176), гемосорбция ассоциировалась с большей продолжительностью лечения у выживших [50]. Несмотря на обнадеживающие результаты, необходима дальнейшая стандартизация подходов и уточнение показаний.

Метаболическая поддержка включает контроль гликемии (целевой уровень <180 мг/дл с применением инсулина при гипергликемии), энтеральное питание при стабильной гемодинамике и парентеральное — при невозможности энтерального [5, 6, 14, 21]. Коррекция лактат-ацидоза проводится путем устранения гипоперфузии при мониторинге кислотно-основного состояния [5, 6, 14].

Иммуномодулирующая терапия.

Глюкокортикостероиды рекомендованы при септическом шоке, устойчивом к вазопрессорам: гидрокортизон 200–300 мг/сут. в/в в течение 5–7 дней способствует стабилизации гемодинамики [5, 6,

21, 23]. Рекомендации SCCM/ESICM (2024) подтверждают их эффективность также у пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией (PSI IV–V, CURB-65 ≥ 3), где терапия стероидами снижает летальность (RR 0,62; 95% CI: 0,45 – 0,85) [37]. При ОРДС применение глюкокортикоидов ассоциировано с улучшением выживаемости при курсе более 7 дней. Остаются нерешёнными вопросы относительно выбора препарата, продолжительности терапии и критериев отбора пациентов, что требует дальнейших исследований и осторожной клинической интерпретации [5, 37].

Антицитокиновая терапия. Тоцилизумаб (ингибитор IL-6) – при гипервоспалительном ответе (СРБ >150 мг/л, ферритин >1000 нг/мл) [13]. Однако данные остаются противоречивыми: в исследовании Welte et al. (2020) не выявлено значимого улучшения выживаемости, но в подгруппе пациентов с низким IgM отмечено снижение летальности (28% vs. 52%, $p < 0,01$) [38]. Рекомендуется индивидуальный подход с учетом биомаркеров. Барицитиниб (JAK-ингибитор) – при выраженной иммунной дисфункции [13].

Экстракорпоральные методы детоксикации (гемофильтрация, плазмаферез) используются у пациентов с выраженным септическим процессом и полиорганной недостаточностью [13].

Пневмония, осложнённая сепсисом, остаётся одной из ведущих причин летальности при тяжёлых инфекциях, особенно в условиях роста антибиотикорезистентности и увеличения числа пациентов с иммунодефицитом [3, 4, 19, 20]. Несмотря на достижения в диагностике и терапии, смертность при септической пневмонии остаётся высокой, особенно при развитии шока и полиорганной недостаточности [5].

Этиологическое разнообразие и распространение мультирезистентных штаммов, таких как *Klebsiella pneumoniae* с карбапенемазами, требуют внедрения таргетных стратегий, включая новые антибиотики – цефидерокол и β -лактамы с ингибиторами β -лактамаз [4, 20]. Это подчёркивает необходимость персонализированного подхода к лечению, основанного на микробиологических и молекулярных данных.

Важную роль в стратификации риска играют биомаркеры – прокальцитонин (PCT), sTREM-1 и другие, позволяющие прогнозировать развитие сепсиса и адаптировать терапию [14, 32, 33]. Респираторная поддержка (HFNO, протективная ИВЛ, ЭКМО) улучшает выживаемость при ОРДС и тяжёлых формах дыхательной недостаточности [4, 20, 23, 28].

Иммунотерапия, включая блокаторы IL-6, JAK-ингибиторы и глюкокортикостероиды, направлена на контроль гипервоспаления и может улучшать клинические исходы при септической пневмонии [5, 6, 21, 37]. Экстракорпоральные методы (гемосорбция, плазмаферез) показали перспективность, однако требуют стандартизации и дополнительных исследований [48–50].

Перспективным направлением терапии считают персонализированный подход, основанный на молекулярной идентификации патогенов, иммунной фенотипизации и современных клинических рекомендациях, включая SSC 2024 [6, 37].

Выводы. Пневмония, осложнённая сепсисом, представляет собой не просто инфекционное заболевание, а системный клинко-патофизиологический синдром с высокой летальностью, требующий персонализированного подхода на всех этапах ведения. В настоящее время сформированы ключевые принципы интенсивной терапии, включающие раннюю и точную диагностику, использование прогностически значимых биомаркеров, обоснованный выбор этиотропных препаратов и компонентов поддерживающей терапии. Тем не менее остаётся необходимость в уточнении показаний к применению инновационных методов, таких как гемосорбция, иммунотерапия и ЭКМО, а также в разработке чётких клинко-лабораторных критериев для их назначения.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе авторов.

Колмаков А.И. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Степанов А.Ю. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).
Александрович Ю.С. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Эсауленко Е.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Погорельчук В.В. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям: 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология; 3.1.22. – Инфекционные болезни.

Список литературы:

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Global pneumonia report, 2023.
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
3. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Утверждено в 2024 г. – 73 с.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Сепсис (у взрослых). Утверждено в 2024 г. – Москва: Изд-во Видар-М, 2025 г. – 77 с.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47 (11) . 1181–1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
7. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 774–775. doi:10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
8. Torres A., Niederman M.S., Chastre J., et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017; 50 (3): 1700582. Published 2017 Sep 10. doi:10.1183/13993003.00582-2017.
9. Shankar-Hari M., Phillips GS, Levy M.L., et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. doi:10.1001/jama.2016.0289.
10. Picchianti Diamanti A., Rosado M.M., Pioli C., Sesti G., Laganà B. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (9): 3330. <https://doi.org/10.3390/ijms21093330>.
11. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015; 373 (15) : 1445–1456. doi:10.1056/NEJMr1315399.
12. Mućka S., Jakubiak G.K., Pawlas N. Procalcitonin: Infection or Maybe Something More? Noninfectious Causes of Increased Serum Procalcitonin Concentration: Updated Knowledge. *Life*. 2025; 15 (3): 446. <https://doi.org/10.3390/life15030446>.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Вирусные пневмонии. Утверждено в 2024 г. – 80 с.
14. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149: 38–44. doi:10.1016/j.thromres.2016.11.007.
15. Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M., van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in

- sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008; 83 (3): 536–545. doi:10.1189/jlb.0607373.
16. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014; 5 (1): 66–72. doi:10.4161/viru.26907.
 17. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [published correction appears in *N Engl J Med.* 2013 Nov 21; 369 (21): 2069]. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 840–851. doi:10.1056/NEJMra1208623.
 18. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34 (2): 344–353. doi:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.
 19. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (7): e45–e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
 20. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (5): e61–e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
 21. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304–377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
 22. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
 23. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34 (6): 1589–1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
 24. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42 (8): 1749–1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.
 25. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801.
 26. Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378 (9): 809–818. doi:10.1056/NEJMoa1705716.
 27. De Backer D., Biston P., Devriendt J., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9): 779–789. doi:10.1056/NEJMoa0907118.
 28. Sklar M.C., Fan E., Goligher E.C. High-Frequency Oscillatory Ventilation in Adults With ARDS: Past, Present, and Future. *Chest.* 2017; 152 (6): 1306–1317. doi:10.1016/j.chest.2017.06.025.
 29. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29 (7): 1303–1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002.
 30. Walkey A.J., Wiener R.S. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest.* 2012; 141 (5): 1153–1159. doi:10.1378/chest.11-1908.
 31. Kumar A., Zarychanski R., Light B., et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38 (9): 1773–1785. doi:10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd.
 32. Velissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzou V., et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus.* 2021; 13 (5): e15019. Published 2021 May 13. doi:10.7759/cureus.15019.
 33. Gibot S., Cravoisy A., Levy B., Bene M.C., Faure G., Bollaert P.E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350 (5): 451–458. doi:10.1056/NEJMoa031544.

34. Donadello K., Scolletta S., Covajes C., Vincent J.L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012; 10: 2. Published 2012 Jan 5. doi:10.1186/1741-7015-10-2.
35. Blauwkamp T.A., Thair S., Rosen M.J., et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (4): 663–674. doi:10.1038/s41564-018-0349-6.
36. Вирусные пневмонии: Учебное пособие для врачей / Е.В. Эсауленко, Ю.С. Александрович, А.Д. Бушманова и др. — СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2021. – 100 с.
37. Chaudhuri D., Nei A.M., Rochweg B., et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med.* 2024; 52 (5): e219–e233. doi:10.1097/CCM.0000000000006172.
38. Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther.* 2021; 217: 107663. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107663.
39. Cillóniz C., Torres A., Niederman M.S. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ.* 2021; 375: e065871. Published 2021 Dec 6. doi:10.1136/bmj-2021-065871.
40. Lodise T.P., Kwa A., Cosler L., Gupta R., Smith R.P. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (11): 3977–3982. doi:10.1128/AAC.00006-07.
41. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rodriguez A. et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36, 612–620 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1730-y>.
42. Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T., Tjosvold L., Marrie T.J., Majumdar S.R. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014; 42 (2): 420–432. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b.
43. Ito A., Ishida T., Tachibana H., Tokumasu H., Yamazaki A., Washio Y. Azithromycin combination therapy for community-acquired pneumonia: propensity score analysis. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 18406. Published 2019 Dec 5. doi:10.1038/s41598-019-54922-4.
44. Anderson R., Steel H.C., Cockeran R., et al. Comparison of the effects of macrolides, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, tobramycin and fluoroquinolones, on the production of pneumolysin by *Streptococcus pneumoniae* in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60 (5): 1155–1158. doi:10.1093/jac/dkm338.
45. Waterer G.W. Monotherapy versus combination antimicrobial therapy for pneumococcal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2005; 18 (2): 157–163. doi:10.1097/01.qco.0000160906.02308.3c.
46. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P., et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (4): 440–444. doi:10.1164/rccm.200311-1578OC.
47. Woolever N.L., Schomberg R.J., Cai S., Dierkhising R.A., Dababneh A.S., Kujak R.C. Pharmacist-Driven MRSA Nasal PCR Screening and the Duration of Empirical Vancomycin Therapy for Suspected MRSA Respiratory Tract Infections. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020; 4 (5): 550–556. Published 2020 Aug 15. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.05.002.
48. Rey S., Kulabukhov V.M., Popov A., et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock.* 2023; 59 (6): 846–854. doi:10.1097/SHK.0000000000002121.
49. Mitzner S., Kogelmann K., Ince C., Molnár Z., Ferrer R., Nierhaus A. Adjunctive Hemoadsorption Therapy with CytoSorb in Patients with Septic/Vasoplegic Shock: A Best Practice Consensus Statement. *J Clin Med.* 2023; 12 (23): 7199. Published 2023 Nov 21. doi:10.3390/jcm12237199.
50. Berlot G., Carocci P., Votrico V., et al. Real-World Outcomes of Hemoadsorption with CytoSorb® in Patients with Septic Shock: Insights from a Single-Center Study. *J Intensive Care Med.* Published online April 1, 2025. doi:10.1177/08850666251331905.

References:

1. The World Health Organization (WHO). Global Pneumonia Report, 2023. In Russian.
2. Singer M., Deutschman K.S., Seymour K.U., et al. The third international consensus definition of sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
3. Rudd K.E., Johnson S.K., Agesa K.M., et al. Global, regional, and national sepsis morbidity and mortality, 1990-2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Community-acquired pneumonia in adults. Approved in 2024 – 73 p. In Russian.
5. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Sepsis (in adults). Approved in 2024 – Moscow: Vidar-M Publishing House, 2025 – 77 p. In Russian.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47 (11) . 1181–1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
7. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 774–775. doi:10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
8. Torres A., Niederman M.S., Chastre J., et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017; 50 (3): 1700582. Published 2017 Sep 10. doi:10.1183/13993003.00582-2017.
9. Shankar-Hari M., Phillips GS, Levy M.L., et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. doi:10.1001/jama.2016.0289.
10. Picchianti Diamanti A., Rosado M.M., Pioli C., Sesti G., Laganà B. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (9): 3330. <https://doi.org/10.3390/ijms21093330>.
11. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015; 373 (15) : 1445–1456. doi:10.1056/NEJMra1315399.
12. Mućka S., Jakubiak G.K., Pawlas N. Procalcitonin: Infection or Maybe Something More? Noninfectious Causes of Increased Serum Procalcitonin Concentration: Updated Knowledge. *Life*. 2025; 15 (3): 446. <https://doi.org/10.3390/life15030446>.
13. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Viral pneumonia. Approved in 2024. 80. In Russian.
14. Levy M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38-44. doi:10.1016/j.thromres.2016.11.007.
15. Schouten M., Virsinga W. J., Levy M., van der Poll T. Inflammation, endothelium and coagulation in sepsis. *Leukocyte biology*. 2008; 83 (3):536–545. doi:10.1189/jlb.0607373.
16. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. doi:10.4161/viru.26907.
17. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013 Nov 21; 369 (21): 2069]. *N Engl J Med*. 2013; 369 (9): 840–851. doi:10.1056/NEJMra1208623.
18. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006; 34 (2): 344–353. doi:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.
19. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and

- Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (7): e45–e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
20. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (5): e61–e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
21. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304–377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
22. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
23. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34 (6): 1589–1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
24. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42 (8): 1749–1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.
25. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801.
26. Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378 (9): 809–818. doi:10.1056/NEJMoa1705716.
27. De Backer D., Biston P., Devriendt J., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9): 779–789. doi:10.1056/NEJMoa0907118.
28. Sklar M.C., Fan E., Goligher E.C. High-Frequency Oscillatory Ventilation in Adults With ARDS: Past, Present, and Future. *Chest.* 2017; 152 (6): 1306–1317. doi:10.1016/j.chest.2017.06.025.
29. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29 (7): 1303–1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002.
30. Walkey A.J., Wiener R.S. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest.* 2012; 141 (5): 1153–1159. doi:10.1378/chest.11-1908.
31. Kumar A., Zarychanski R., Light B., et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38 (9): 1773–1785. doi:10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd.
32. Velissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzios V., et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus.* 2021; 13 (5): e15019. Published 2021 May 13. doi:10.7759/cureus.15019.
33. Gibot S., Cravoisy A., Levy B., Bene M.C., Faure G., Bollaert P.E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350 (5): 451–458. doi:10.1056/NEJMoa031544.
34. Donadello K., Scolletta S., Covajes C., Vincent J.L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012; 10: 2. Published 2012 Jan 5. doi:10.1186/1741-7015-10-2.
35. Blauwkamp T.A., Thair S., Rosen M.J., et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (4): 663–674. doi:10.1038/s41564-018-0349-6.
36. Вирусные пневмонии: Учебное пособие для врачей / Е.В. Эсауленко, Ю.С. Александрович, А.Д. Бушманова и др. — СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2021. – 100 с.
37. Chaudhuri D., Nei A.M., Rochwerg B., et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med.* 2024; 52 (5): e219–e233. doi:10.1097/CCM.00000000000006172.

38. Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther.* 2021;217:107663. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107663.
39. Cillóniz C., Torres A., Niederman M.S. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ.* 2021; 375: e065871. Published 2021 Dec 6. doi:10.1136/bmj-2021-065871.
40. Lodise T.P., Kwa A., Cosler L., Gupta R., Smith R.P. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (11): 3977–3982. doi:10.1128/AAC.00006-07.
41. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rodriguez A. et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36, 612–620 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1730-y>.
42. Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T., Tjosvold L., Marrie T.J., Majumdar S.R. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014; 42 (2): 420–432. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b.
43. Ito A., Ishida T., Tachibana H., Tokumasu H., Yamazaki A., Washio Y. Azithromycin combination therapy for community-acquired pneumonia: propensity score analysis. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 18406. Published 2019 Dec 5. doi:10.1038/s41598-019-54922-4.
44. Anderson R., Steel H.C., Cockeran R., et al. Comparison of the effects of macrolides, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, tobramycin and fluoroquinolones, on the production of pneumolysin by *Streptococcus pneumoniae* in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60 (5): 1155–1158. doi:10.1093/jac/dkm338.
45. Waterer G.W. Monotherapy versus combination antimicrobial therapy for pneumococcal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2005; 18 (2): 157–163. doi:10.1097/01.qco.0000160906.02308.3c.
46. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P., et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (4): 440–444. doi:10.1164/rccm.200311-1578OC.
47. Woolever N.L., Schomberg R.J., Cai S., Dierkhising R.A., Dababneh A.S., Kujak R.C. Pharmacist-Driven MRSA Nasal PCR Screening and the Duration of Empirical Vancomycin Therapy for Suspected MRSA Respiratory Tract Infections. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020; 4 (5): 550–556. Published 2020 Aug 15. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.05.002.
48. Rey S., Kulabukhov V.M., Popov A., et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock.* 2023; 59 (6): 846–854. doi:10.1097/SHK.0000000000002121.
49. Mitzner S., Kogelmann K., Ince C., Molnár Z., Ferrer R., Nierhaus A. Adjunctive Hemoadsorption Therapy with CytoSorb in Patients with Septic/Vasoplegic Shock: A Best Practice Consensus Statement. *J Clin Med.* 2023; 12 (23): 7199. Published 2023 Nov 21. doi:10.3390/jcm12237199.
50. Berlot G., Carocci P., Votrico V., et al. Real-World Outcomes of Hemoadsorption with CytoSorb® in Patients with Septic Shock: Insights from a Single-Center Study. *J Intensive Care Med.* Published online April 1, 2025. doi:10.1177/08850666251331905.

Сведения об авторах:

1. **Колмаков Андрей Игоревич**, д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант; e-mail: kolmakov073@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0990-2014>;
2. **Степанов Алексей Юрьевич**, врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант, e-mail: gfbpyfrb@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2833-9020>;
3. **Александрович Юрий Станиславович**, д.м.н., профессор, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, e-mail: jalex1963@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>; eLibrary SPIN: 2225-1630;

4. **Эсауленко Елена Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, e-mail: eve-gpmu@mail.ru k@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>; eLibrary SPIN: 6210-0424;
5. **Погорельчук Виктор Викторович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии, e-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3577-604X>; eLibrary SPIN: 4462-5640.

Author information:

1. **Kolmakov A.I.**, Doctor of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, graduate student; e-mail: kolmakov073@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0990-2014>;
2. **Stepanov A.YU.**, Doctor of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, graduate student; e-mail: ghbpyfrb@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2833-9020>;
3. **Aleksandrovich Y.S.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Health Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Pediatrics, e-mail: jalex1963@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>; eLibrary SPIN: 2225-1630;
4. **Esaulenko E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor; Head of the Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, e-mail: eve-gpmu@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>; eLibrary SPIN: 6210-0424;
5. **Pogorelchuk V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, e-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3577-604X>; eLibrary SPIN: 4462-5640.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

Михаханов М.М., Смоляков Ю.Н., Нольфин Н.А.

МИГРЕНЬ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КОМОРБИДНОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а

Актуальность.

Понимание типов мигрени имеет решающее значение для эффективной диагностики и лечения. Мигрень представляет собой одно из наиболее распространённых неврологических заболеваний в мире. В 2019 году глобальная распространённость мигрени составила 1,1 миллиарда случаев. Современная теория мигрени объединяет нейрональные и сосудистые, нейровоспалительные механизмы её возникновения. Изучение распространённости мигрени, её сопутствующих заболеваний и факторов риска способствует углублению знаний о патофизиологических механизмах болезни, что создаёт основу для разработки персонализированных методов профилактики и терапии приступов.

Цель: систематизировать литературные источники по вопросам распространённости мигрени, сопутствующих заболеваний и факторов, провоцирующих её развитие.

Материалы и методы. Использовались данные открытой научной библиотеки PubMed. Производился поиск литературы, по ключевым словам, используя данные литературного источника за 2009–2025 гг.

Результаты. Проведен анализ литературных источников, используя ключевые слова при поиске литературных источников, в таких комбинациях: «возраст и пол», «пищевые привычки», «мигрень и беременность», «Гормональный дисбаланс и мигрень», «Генетические и эпигенетические факторы», «синдром хронической усталости», «расстройства пищевого поведения», «сердечно-сосудистые заболевания» «эпилепсия», «рассеянный склероз», «ось кишечник – мозг», «ревматоидный артрит», «псориаз», «стресс», «общее тревожное расстройство», «биполярное аффективное расстройство», «болезнь Альцгеймера», «болезнь Паркинсона», «боковой амиотрофический склероз», «синдром раздражённого кишечника», «целиакия»

Выводы. Мигрень имеет множество общих патогенетических механизмов со многими заболеваниями, следует и дальше изучать связь данных состояний, для расширения возможной профилактики сочетанных состояний.

Ключевые слова: мигрень, эпидемиология, коморбидность, факторы риска, неврологические дисфункциональные расстройства, головная боль, первичная головная боль

Mikhakhanov M.M., Smolyakov Y.N., Nolfin N.A.

EPIDYMOLOGY, COMORBIDITY, AND VARIOUS RISK FACTORS OF MIGRAINE
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract. Understanding the different types of migraines is essential for accurate diagnosis and effective treatment. Migraines are one of the most prevalent neurological disorders in the world, with an estimated 1.1 billion cases in 2019. The modern understanding of migraines combines neuronal, vascular, and neuroinflammatory mechanisms to explain its occurrence. The study of epidemiology, concomitant diseases and risk factors allows for a deeper interpretation of the pathophysiology of migraine and the development of more individualized methods for the prevention and treatment of seizures.

The aim of the research. To analyze literature on epidemiology, comorbidity, and various risk factors of migraine.

Materials and methods. Data from the PubMed Open Science Library were used. A search for literature was performed using keywords from a literature source from 2009 to 2025.

Results. An analysis of literary sources was conducted using keywords in the search for literary sources in

such combinations as: "age and gender", "eating habits", "migraine and pregnancy", "hormonal imbalance and migraine", "genetic and epigenetic factors", "chronic fatigue syndrome", "eating disorders", "cardiovascular diseases", "epilepsy", "multiple sclerosis", "gut-brain axis", "rheumatoid arthritis", "psoriasis", "stress", "general anxiety disorder", "bipolar affective disorder", "alzheimer's disease", "parkinson's disease", "amyotrophic lateral sclerosis", "irritable bowel syndrome", "celiac disease"

Conclusions: *migraine demonstrates overlapping pathophysiological pathways with multiple comorbid disorders, underscoring the need for expanded research to refine preventive approaches for these interconnected conditions.*

Keywords: *migraine, epidemiology, comorbidity, risk factors, neurological dysfunction, headache, primary headache*

Как неврологическое заболевание мигрень начали рассматривать в начале 17 века, одним из первых начал подробно изучать её клиницист Томас Вилис, отметив, что в основе мигренозных болей лежит перераспределение кровотока в магистральных брахиоцефальных артериях. Эта теория оставалась в тени более 3-х столетий, однако с конца XX века стала доминирующей. Харольд Вольф из Оксфорда одним из первых обратил внимание на влияние сосудистого компонента на генерацию боли, и на практике доказал влияние дилатации сосудов шеи на развитие приступов [1].

Современная модель мигрени объединяет в себе нейрогенные, сосудистые и воспалительные процессы. Её основу составляет расстройство взаимосвязи между внутри- и внечерепными сосудами, тройничным нервом и центральной нервной системой, что запускает каскад реакций, приводящих к нейрогенному асептическому воспалению в сосудистой сети мозговых оболочек.

Понимание типов мигрени имеет решающее значение для эффективной диагностики и лечения. Мигрень представляет собой болезнь нервной системы с преобладающей распространённостью в международной медицинской статистике. В 2019 году глобальная распространённость мигрени составила 1,1 миллиарда случаев. Самые высокие показатели распространённости были зафиксированы в Бельгии и Италии, а самые низкие — в Эфиопии и Джибути. За последние три десятилетия глобальная распространённость мигрени значительно увеличилась. Стандартизированный по возрасту уровень мигрени также увеличился с 517,6 в 1990 году до 525,5 в 2019 году. Женщины всех возрастов страдали мигренью чаще мужчин. Максимальная распространённость заболевания была зафиксирована в группе 30–34 лет, после чего частота приступов начинала плавно снижаться независимо от пола. При этом социально-экономические факторы, как показало исследование, не имели связи с выраженностью симптомов мигрени [2].

Мигрень представляет собой неврологическое расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами интенсивной головной боли, значительно ограничивающей функциональные возможности пациентов. Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это заболевание признано одной из основных причин временной утраты трудоспособности и нарушения социальной адаптации [3].

Существуют различные типы мигрени. Мигрень без ауры — наиболее распространённая форма мигрени, характеризующаяся односторонней пульсирующей болью, которая может длиться от нескольких часов до нескольких дней. Мигрень с аурой включает неврологические симптомы, которые предшествуют фазе головной боли или сопровождают её. Гемиплегическая мигрень — редкий и тяжёлый подтип, характеризующийся наличием двигательных симптомов, таких как временная слабость или онемение одной стороны тела (гемипарез). Хроническая мигрень характеризуется возникновением головных болей в течение 15 или более дней в неделю. Эта форма может существенно повлиять на качество жизни и привести к повышенному риску развития других сопутствующих заболеваний [3, 4].

Возраст и пол.

Основные демографические факторы риска хронизации мигрени — возраст, женский пол и низкий уровень образования, тогда как высшее образование может снижать вероятность развития заболевания. Пик распространённости мигрени наблюдается до 45 лет: частота растёт в молодом

возрасте, достигает максимума к средним годам, затем постепенно снижается. Женщины страдают мигренью в 3 раза чаще мужчин, что подтверждается данными МРТ-исследований, выявивших различия в структуре и функциях мозга. Причины такой диспропорции включают биологические (гормональные колебания, генетика) и психосоциальные факторы (восприятие стресса и боли). Роль половых гормонов, особенно эстрогена, подтверждается связью между мигренью и репродуктивными этапами: пубертатом, менструацией, беременностью, менопаузой [5,6,7].

Курение, употребление алкоголя и психоактивных веществ.

Исследования указывают на повышенный риск злоупотребления психоактивными веществами у пациентов с мигренью. Однако, в отличие от депрессии и тревожных расстройств, эта коморбидность выражена слабее, а данные противоречивы. Возможная связь между мигренью и аддикциями может объясняться их общей коморбидностью с биполярным расстройством (БД), которое также часто сопровождается зависимостями. Алкоголь входит в число ключевых триггеров мигрени, повышая риск приступов на 51%. Однако часть исследований не подтверждает прямой зависимости, а механизмы его влияния (например, колебания уровня серотонина, сосудистые реакции) остаются не до конца изученными [8, 9].

Пищевые привычки

В рамках одного исследования, направленного на изучение влияния кофе на головную боль, был проведен эксперимент, участники которого были разделены на три группы в зависимости от ежедневного потребления кофе: не употребляет кофе; менее одной чашки в день; три или более чашки в день. Из 3030 респондентов 170 (5,6%) сообщили об эпизодах мигрени, в то время как 1768 (58,3%) испытывали головные боли, не связанные с мигренью. Выводом исследования стало отсутствие статистических различий между группами, что опровергло гипотезу о пагубном триггерном воздействии кофе на мигренозные приступы. Стоит отметить, что авторы статьи делают пометку, о влиянии возраста испытуемых. В выводах, корейские учёные рассуждают о том, что исследование стоит проводить в молодой возрастной группе, так как у них наблюдалась тенденция к учащению приступов на фоне приёма кофе, тогда как у людей старшего возраста изменений не было [10]. Их убеждения подтверждаются другими авторами [8].

Мигрень и беременность

Большинство женщин, страдающих от мигрени, отмечают, что во время беременности её симптомы становятся менее выраженными. Однако есть весомые основания полагать, что мигрень может оказывать негативное влияние на исход беременности. Мигрень связана с повышенной вероятностью развития преэклампсии, психических заболеваний, преждевременных родов. До конца неизвестной остается роль плаценты в патогенезе мигрени [7].

Генетические и эпигенетические факторы.

Данные исследований подтверждают значительное влияние наследственности на развитие мигрени. Семейные случаи заболевания встречаются часто, а степень наследуемости оценивается в 42%. Особый интерес представляет семейная гемиплегическая мигрень — редкий подтип мигрени с аурой, обусловленный мутациями в трёх генах: *CACNA1A* (регулирует кальциевые каналы), *ATP1A2* (участвует в транспорте ионов), *SCN1A* (связан с натриевыми каналами). Этот подтип наследуется по аутосомно-доминантному типу, что подчеркивает роль моногенных нарушений в патогенезе мигрени. За последнее десятилетие в исследованиях общегеномных ассоциаций (GWAS) использовались высокопроизводительные технологии генотипирования для выявления локусов и вариантов, связанных с риском мигрени. В ходе исследования обнаружено 38 геномных локусов, 28 из которых были идентифицированы впервые. Анализ экспрессии этих участков выявил две ткани с максимальной степенью функциональной активности, что указывает на их ключевую роль в исследуемых процессах. Тканеспецифичный характер эпигенетических модификаций ограничивает возможности изучения эпигенетического процесса. Данные свидетельствуют, что маркеры, ассоциированные с фенотипами в тканях, недоступных для прямого анализа (таких, как мозг), обнаруживаются и в крови. Это подтолкнуло учёных к исследованию роли эпигенетических механизмов в патогенезе сложных заболеваний. Метилирование ДНК является основным

эпигенетическим признаком, обнаруживаемым в последовательности ДНК. Эпигенетика может объяснить хронизацию мигрени изменением эпигенома головного мозга из-за повышенной активности нейронов у страдающих мигренью. Исследователи GWAS выявили связь между мигренью и генами, которые, по-видимому, участвуют в эпигенетических процессах [11, 12].

Гормональный дисбаланс и мигрень.

Мигрень часто связана с изменениями уровня гормонов, которые регулируют химические вещества в головном мозге, влияющие на восприятие боли. Исследования показали, что половые гормоны, особенно эстроген, играют важную роль в развитии мигрени. Женщины страдают от мигрени примерно в два раза чаще, чем мужчины, из-за гормональных колебаний, связанных с менструацией, беременностью и менопаузой [7].

Существуют противоречивые данные о целесообразности назначения низких доз эстрогена женщинам, страдающим от мигрени, так как есть опасения, что такое лечение может повысить риск инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Кортизол, гормон стресса, вырабатываемый надпочечниками, также связан с мигренью, но систематические обзоры не подтверждают эту связь. Предполагается, что существует двусторонняя связь между мигренью и гипотиреозом, а также между мигренью и метаболическим синдромом. Однако результаты исследований противоречат друг другу, и взаимосвязь между этими состояниями требует дальнейшего изучения. Некоторые исследования показали, что сахарный диабет первого типа может иметь защитный эффект при мигрени, в то время как гипертония и дислипидемия могут быть связаны с развитием мигрени и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Необходимы дополнительные исследования для определения биологических механизмов, лежащих в основе этих взаимосвязей [5].

Проведён обзор взаимосвязи синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и мигрени с акцентом на роль полипептида RASAP и кинуренинового пути в их общей патологии. RASAP предположительно участвует в развитии мигрени, что может объяснять её повышенную частоту у женщин с СПКЯ. Нарушения кинуренинового пути, ассоциированные с обоими состояниями, указывают на взаимодействие гормональных, метаболических и неврологических факторов. Для разработки целевой терапии мигрени при СПКЯ требуются исследования, уточняющие механизмы этих связей [13].

Тазовая боль у женщин.

Дисменорея является одним из самых частых симптомов у женщин с сочетанием эндометриоза и мигрени. У пациенток с тазовой болью показатели боли по различным шкалам значительно выше. Кроме того, в этой группе отмечается большее количество дней с мигренью в месяц (по шкале MMDs), а также более высокие показатели инвалидизации по шкале НПТ-6 по сравнению с женщинами, страдающими только эндометриозом или только мигренью. Подобную связь объясняют ролью регуляции плазменного уровня кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) и его производных, которые могут выступать общим патофизиологическим механизмом между мигренью и эндометриозом. Некоторые исследователи считают перспективным использование CGRP-модульной терапии не только для лечения мигрени, но и для облегчения тазовой боли у данных пациенток [14].

Нарушения сна.

Существует тесная и значимая связь между нарушениями сна и мигренью. Мигрень может быть связана с различными нарушениями сна, такими как бессонница, апноэ во сне, синдром беспокойных ног, нарколепсия, нарушения циркадного ритма сна и бодрствования, парасомния. Кроме того, жалобы на нарушения сна чаще возникают у людей, страдающих хронической, а не эпизодической мигренью. Расстройства сна — один из самых частых триггеров мигрени. Даже незначительные отклонения в режиме сна или циркадных ритмах способны спровоцировать приступ. Согласно метаанализу, у пациентов с мигренью бессонница встречается в три раза чаще, чем у людей без этого заболевания. Однако взаимосвязь между сном и головной болью носит двусторонний характер, нарушения сна могут запускать мигрень, которая, в свою очередь, усугубляет проблемы со сном. Кроме того, эти состояния часто сопутствуют друг другу, так как либо тесно взаимосвязаны, либо обусловлены общими патологиями (например, тревожными расстройствами) [13].

Синдром хронической усталости.

Пациенты с хронической мигренью нередко сталкиваются с переутомлением и синдромом хронической усталости. Физическое истощение часто способствует более учащению приступов. Несмотря на сложную взаимосвязь между усталостью, стрессом и мигренью, многие больные отмечают существенное снижение привычного уровня энергии и физической выносливости, выходящее за рамки нормы.

Расстройства пищевого поведения.

Расстройства пищевого поведения (РПП), такие как нервная анорексия и булимия, чаще возникают у молодых женщин и могут провоцировать мигрень. Это связано с характерным поведением: сознательное голодание или пропуск приёмов пищи, которые выступают триггерами приступов. Оба состояния – тяжёлые психосоматические расстройства, требующие комплексного подхода к лечению. Однако вопрос о связи между расстройствами пищевого поведения и мигренью остаётся дискуссионным [16].

Сердечно-сосудистые заболевания.

В настоящее время мигрень рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь более выражена у пациентов с аурой, чем у пациентов без ауры. [17]. Однако, несмотря на растущие данные о связи мигрени и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), генетические доказательства их причинно-следственной взаимосвязи остаются ограниченными. Изучение этой ассоциации критически важно для понимания общих механизмов и клинических последствий. В работе Xirui Duan было проведено двунаправленное менделевское рандомизирование (MR) с использованием данных полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), в работе была обнаружена двусторонняя защитная связь между мигренью и отдельными ССЗ, что подчеркивает необходимость, учета эпидемиологических и генетических различий при интерпретации результатов, долгосрочного мониторинга безопасности противомигренозных препаратов и дальнейших исследований для улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с мигренью [18].

Эпилепсия.

Мигрень демонстрирует коморбидность с эпилепсией. При мигрени избыточная активность нейронов может распространяться по коре, провоцируя ауру и корковую депрессию. Сходные механизмы, лежащие в основе патогенеза, такие как мутации в генах ионных каналов (натриевых, кальциевых) и рецепторах нейромедиаторов (например, глутамата) играют роль в развитии обоих заболеваний. Совпадение клинических проявлений и молекулярных механизмов указывает на необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с коморбидными неврологическими расстройствами [19].

В метаанализе, проведенном Xiaohui Wu, были рассмотрены статьи из нескольких баз данных, включая PubMed, Web of Science, EMBASE, Medline и Google Scholar. В анализ вошли 13 исследований, удовлетворяющих критериям включения. Исследование показало двухстороннюю коморбидность: у пациентов с эпилепсией наблюдается увеличение на 80% частоты мигрени по сравнению с теми, у кого нет эпилепсии (OR/RR: 1,80, 95% CI: 1,35–2,40, $p < 0,001$); также был обнаружен прирост частоты эпизодов эпилептических приступов на 80% у пациентов страдающих мигренью, по сравнению с теми у кого эпилепсия протекает без приступов мигрени (OR/RR: 1,80, 95% CI: 1,43–2,25, $p < 0,001$).

Рассеянный склероз.

РС – хроническое воспалительное заболевание ЦНС, при котором мигрень часто выступает ранним симптомом. Глобальные исследования подтверждают коморбидность мигрени и РС, хотя их общие генетические и нейродегенеративные механизмы требуют уточнения. Мигрень имеет сходство с аутоиммунными болезнями: возраст дебюта, ремиссии, преобладание у женщин, повышенная частота мигрени при ревматоидном артрите, псориазе, целиакии, такой подход может открыть новые направления для исследований, включая разработку иммуномодулирующей терапии [21].

Ревматоидный артрит.

Пациенты с РА чаще страдают мигренью. Генетические исследования выявили общие гены

(SLC24A3, HLA-B, MPPED2, STAT4, ATP1A2, IL6R), что объясняет их коморбидность. Ключевую роль играет нейрогенное воспаление, связанное с провоспалительными цитокинами (TNF- α , IL-12, IL-23). Активация плазмацитоидных дендритных клеток усиливает выработку TNF- α и других цитокинов, вызывающих системное воспаление, в то же время при мигрени TNF- α провоцирует дисфункцию эндотелия и нейрогенное воспаление через высвобождение нейропептидов, что способствует развитию боли. Общие генетические и воспалительные механизмы лежат в основе коморбидности мигрени с РА. Это открывает возможности для таргетной терапии, направленной на подавление провоспалительных процессов [23].

В ретроспективном когортном исследовании в Южной Корее (2010–2019 гг.) с участием 42 674 пациентов с РА и 213 370 лиц без РА (контрольная группа, 1:5), было установлено, что за средний период наблюдения 4,4 года мигрень выявлена у 10,2% пациентов с РА против 8,3% в контроле, также имелся повышенный риск мигрени при РА: общий риск: +21% (скорректированный HR = 1,21, 95% ДИ: 1,17–1,26). СПРА (серопозитивный): HR = 1,20 (1,15–1,24); СНРА (серонегативный): HR = 1,26 (1,19–1,34). Разница между СПРА и СНРА незначима (HR = 0,94, 0,88–1,01). Факторы, усиливающие риск: мужской пол, курение, диабет, дислипидемия ($p < 0,05$). РА ассоциирован с повышенным риском мигрени независимо от серологического статуса [24].

Ось кишечник – мозг.

Взаимодействие между ЖКТ и центральной нервной системой (ось «кишечник – мозг») играет важную роль в развитии и прогрессировании мигрени. Это связано с несколькими ключевыми механизмами. Одним из них является хроническое воспаление ЖКТ, в результате которого выделяются: интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Эти цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер, усиливая нейровоспаление и провоцируя мигренозные приступы; системное воспаление, вызванное дисфункцией ЖКТ, также способствует активации тройничного нерва — ключевого участника в патогенезе мигрени, дисбиоз влияет на выработку нейромедиаторов (например, серотонина, 90% которого синтезируется в ЖКТ) и короткоцепочечных жирных кислот, регулирующих воспаление и работу нервной системы; некоторые бактерии (например, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) могут снижать частоту мигрени, в то время как избыток патогенных микроорганизмов усиливает провоспалительные реакции [25, 26]. Непереносимость глютена (целиакия) ассоциирована с повышенным риском мигрени. Исследования показывают, что у пациентов с целиакией мигрень встречается в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции, что объясняется системным воспалением и мальабсорбцией нутриентов [28]. В популяции 30–50% пациентов с СРК диагностируют мигрень, и наоборот. Общие механизмы включают висцеральную гиперчувствительность, дисфункцию серотониновых рецепторов и хроническое воспаление [29].

В исследовании Серкана Окала и др. изучалась взаимосвязь между инфекцией *Helicobacter pylori* (H. pylori) и поражениями белого вещества (WML) у пациентов с эпизодической мигренью. В исследовании приняли участие 526 пациентов с эпизодической мигренью, которым была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) и эндоскопическая биопсия желудка. ВМЛ были обнаружены на МРТ у 178 (33,8%) пациентов, и у 121 (71,9%) из них – положительный результат теста на H. pylori. У пациентов с мигренью, вызванной H. pylori, частота возникновения ВМЛ при МРТ головного мозга была в 2,5 раза выше (ОШ: 2,562, 95% ДИ: 1,784–3,680, $p < 0,05$). Показатели WMLS были более значимыми у пациентов с мигренью и артериальной гипертензией ($p < 0,001$). Более пожилой возраст был связан с развитием ВМЛ (ОШ = 1,07, 95% ДИ: 1,01–1,04, $p < 0,001$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что возраст ($p < 0,001$), H. pylori ($p < 0,001$), артериальная гипертензия ($p < 0,001$) и артериальная гипертензия + сахарный диабет ($p < 0,05$) были значимо связаны с прогнозированием WML. Артериальная гипертензия была более значимым фактором риска, чем другие переменные. Исследование предполагает наличие значительной связи между инфекцией H. pylori и WML у пациентов с эпизодической мигренью, при этом артериальная гипертензия и возраст также играют важную роль. Ирадикация H. pylori важна для снижения риска развития WML у пациентов с мигренью [27].

Стресс.

Стресс также может быть триггером мигрени. Стресс — ведущий провоцирующий фактор: 62% пациентов (исследование с участием 494 человек) указывают на стресс как причину приступов. 58% респондентов (71 877 участников) подтверждают его значимость. Гипотеза Джона Грэма (70 лет назад): мигрень связана с наследственной предрасположенностью к стрессу и недостаточной физиологической адаптацией. Подтверждена систематическим обзором [30]. В другом исследовании, в котором приняли участие 71 877 человек, страдающих мигренью, 58% респондентов указали на стресс как на наиболее значимый фактор, провоцирующий мигрень. Сочетание стресса и мигрени ухудшает качество жизни. [31] Пациенты с мигренью в 3 раза чаще страдают тревожными расстройствами (ОШ = 3,18; 95% ДИ: 3,0–3,3, мета-анализ 15 133 пациентов). Группы риска: молодые люди, незамужние/неженатые, безработные, с низким доходом [32].

Обсессивно-компульсивное расстройство.

У людей, страдающих мигренью, вероятность развития обсессивно-компульсивного расстройства в пять раз выше, чем у людей без мигрени. Однако результаты исследований о связи между обсессивно-компульсивным расстройством и мигренью противоречивы. Некоторые исследования подтвердили наличие связи между этими двумя состояниями, в то время как другие исследования не подтвердили эти результаты.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

У пациентов с мигренью (включая эпизодическую и хроническую формы) ПТСР встречается чаще, чем в общей популяции. При эпизодической мигрени риск ПТСР в течение жизни в 4 раза выше ПТСР независимо ассоциирован с более высокой нетрудоспособностью, вызванной мигренью. Пациенты с мигренью и ПТСР чаще сталкиваются с трудностями в социальной адаптации, повышенным уровнем инвалидности, пропусками работы (в среднем 8 дней против 2,6 дней у пациентов без ПТСР) из-за физических, психических проблем или зависимости [8, 33].

Биполярное аффективное расстройство (БАР).

БАР — это хроническое психическое заболевание, характеризующееся чередованием маниакальных и депрессивных эпизодов, которые могут повторяться в течение длительного времени. БАР часто сочетается с другими заболеваниями, включая мигрень. У 55,3% пациентов с БАР диагностируется мигрень, которая часто предшествует развитию БАР. Мигрень чаще встречается у пациентов с маниакально-депрессивными эпизодами, чем при изолированной депрессии. Мигрень с аурой имеет более выраженную связь с БАР, чем без ауры. Коморбидность мигрени и депрессии повышает риск развития БАР. Мигрень у пациентов с депрессией может быть маркером биполярного спектра. Механизм сопутствующей патологии между биполярным расстройством (ББ) и мигренью может быть обусловлен наследственностью, изменениями в натриевых и кальциевых каналах, провоспалительными цитокинами и нейромедиаторами, такими как серотонин, дофамин и глутамат [34].

Недавние исследования выявили связь между мигренью и повышенным риском развития нейродегенеративных состояний, особенно у людей, страдающих мигренью с аурой. Основные механизмы, связывающие эти два состояния, остаются сложными и плохо изученными, при этом в качестве потенциальных механизмов реализации рассматриваются сосудистый, нейровоспалительный и психологический стрессы. Примечательно, что исследования показывают, что женщины могут быть более подвержены этим взаимосвязанным рискам, что подчеркивает необходимость гендерных исследований для понимания взаимосвязи между мигренью и деменцией. Споры, связанные с мигренью и нейродегенеративными заболеваниями, сосредоточены на природе их связи; в то время как некоторые исследования предполагают, что мигрень может служить ранним показателем нейродегенеративных сдвигов, другие поднимают вопросы о влиянии общих факторов риска и сопутствующих заболеваний, усложняя интерпретацию существующих данных.

В журнале The Journal of Headache and Pain было опубликовано, проведенное на основании данных национальных регистров Дании, охватывающих рожденных между 1935 и 1956 годами. В выборку вошли 1 657 890 человек, среди которых 18 135 имели диагноз мигрени до 59 лет. Эти пациенты были

сопоставлены с 1 378 346 людьми без мигрени по полу и дате рождения. За средний период наблюдения в 6,9 лет было зарегистрировано 207 случаев деменции среди людей с мигренью. Результаты показали, что риск развития деменции у людей с мигренью был на 50% выше ($HR = 1,50$) по сравнению с теми, у кого не было мигрени. У людей с мигренью без ауры риск был на 19% выше ($HR = 1,19$), тогда как у тех, кто страдал от мигрени с аурой, риск удваивался ($HR = 2,11$). Исследование поддерживает гипотезу о том, что мигрень является фактором риска для развития деменции в более позднем возрасте [35].

Роль CGRP терапии при коморбидных состояниях.

Согласно обзору, представленному Американским физическим сообществом в 2023 году, CGRP (кальцитонин-ген-связанный пептид) — это нейропептид с широким спектром физиологических функций. Препараты, блокирующие его высвобождение, успешно применяются для лечения и профилактики мигрени.

CGRP влияет на следующие системы организма:

- сердечно-сосудистую систему: CGRP является одним из самых мощных эндогенных вазодилататоров, расширяет кровеносные сосуды и снижает артериальное давление. Предполагается, что его дефицит может приводить к хронической сердечной недостаточности (ХСН) и гипертонической болезни (ГБ);
- желудочно-кишечный тракт: CGRP регулирует моторику кишечника и секрецию желудочного сока, теоретически оказывает гастропротективный эффект и участвует в заживлении язв;
- дыхательную систему: CGRP регулирует тонус бронхов и кровоток в лёгких, участвует в защите дыхательных путей и вовлечён в патогенез хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА);
- иммунную систему: CGRP подавляет выработку провоспалительных цитокинов, снижает активность макрофагов и дендритных клеток. Дисфункция сигнального пути CGRP клинически проявляется аутоиммунными и аллергическими заболеваниями;
- репродуктивную систему: CGRP влияет на гемодинамику органов репродуктивной системы, участвует в регуляции менструального цикла, беременности и родов.

Благодаря широкой экспрессии CGRP, модуляция его активности рассматривается как перспективное направление для терапии и профилактики ряда патологий, включая гипертонию, артрит, болезнь Рейно, гипертрофию миокарда, розацеа, заболевания дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, метаболические нарушения, а также COVID-19 [36].

Заключение. Мигрень имеет множество до конца не изученных факторов риска, и сама может являться для некоторых заболеваний фактором риска, также до конца не изученным являются общие патогенетические механизмы сердечно-сосудистых заболеваний, гастропатий и других состояний, рассмотренных в нашем обзоре, или препараты, которые, используются для профилактики мигрени, для контроля уровня гипертензии в профилактике приступов мигрени. Следует продолжать исследовать данное состояние для того, чтобы улучшить терапевтические возможности при коморбидных патологиях [37].

Сведения о вкладе авторов.

Михаханов М.М. — 70% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи; техническое редактирование).

Смоляков Ю.Н. — 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение финального текста статьи).

Нольфин Н.А. — 10% (техническое и научное редактирование статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Andreou A.P., Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic eutive condition. *The Journal of Headache and Pain*. 2019. 20 (1). 117. doi: 10.1186s10194-019-1066-0.
2. Vos T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017. 390. 1211–1259. doi: 10.1016S0140-6736(17)32154-2.
3. Клинические рекомендации. Мигрень. Диагностика, лечение и профилактика. Российское общество по изучению головной боли. Москва, 2020. 77.
4. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство, 2014. 336. ISBN 978-5-9986-0175-0.
5. Lay C.L. Broner S.W. Migraine in women. *Neurologic clinics*. 2009. 27. 2. 503-511. doi: 10.1016j.ncl.2009.01.002.
6. Ornello R., Caponnetto V., Frattale I. et al. Patterns of migraine in postmenopausal women: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021. 17. 859–871. doi:10.2147NDT.S285863.
7. Phillips K., Clerkin-Oliver C., Nirantharakumar K. et al Migraine and its associated treatment impact on pregnancy outcomes: Umbrella review with updated systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2024. 44. 2 doi: 10.117703331024241229410.
8. Peterlin B.L. Rosso A.L., Sheftell F.D. Post-traumatic stress disorder, drug abuse and migraine: new findings from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Cephalalgia*. 2011. 31. 235–244. doi: 10.11770333102410378051.
9. Peroutka S.J. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*. 2014. 18 (10). 454. doi: 10.1007s11916-014-0454-z.
10. Cho S., Kim K.M., Chu M.K. Coffee consumption and migraine: a population-based study. *Scientific Reports*. 2024. 14 (1). doi: 10.1038s41598-024-56728-5.
11. Nyholt D.R., et al. Concordance of genetic risk across migraine subgroups: impact on current and future genetic association studies. *Cephalalgia*. 2015. 35. 489–499. doi: 10.11770333102414547784.
12. Li M., Qu K., Wang Y., et al. Associations between post-traumatic stress disorder and neurological disorders: A genetic correlation and Mendelian randomization study. *Journal of affective disorders*. 2024. doi: 10.1016j.jad.2024.11. 044
13. Longwill O. Exploring the Role of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) and Kynurenine Pathway Dysregulation in Migraine Pathophysiology Among Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Cureus*. 2024. 16. 10. doi: 10.7759/cureus.71199.
14. Selntigia A., Exacoustos C., Ortoleva C., et. al. Correlation between endometriosis and migraine features: Results from a prospective case-control study. *Cephalalgia*. 2024. 44 (3). 03331024241235210. doi: 10.1177/03331024241235210.
15. Torres-Ferrús M., Ursitti F., Alpuente A., et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *The Journal of Headache Pain*. 2020. 21 (1). 42. doi: 10.1186s10194-020-01111-8.
16. Lankarani K.B., Akbari M., Tabrizi R. Association of gastrointestinal functional disorders and migraine headache: a population base study. *Middle East Journal of Digestive Disease*. 2017. 9. 139–145. doi: 10.15171/mejdd.2017.64.
17. de Boer I., van den Maagdenberg A.M., Terwindt G.M. Advance in genetics of migraine. *Current Opinion in Neurology*. 2019. 32. 413. doi: 10.1097WCO.0000000000000687.
18. Duan X., Du X., Zheng G., et al. Causality between migraine and cardiovascular disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *The Journal of Headache and Pain*. 2024. 25 (1). 130.
19. Hauer L., Perneczky J., Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications *Journal of Neurology*. 2021. 268 (11). 4066-77. doi: 10.1007s00415-020-10107-y.
20. Wu X., Zhuang J. Association between migraine and epilepsy: a meta-analysis. *Frontiers in Neurology*.

2024. 14. 1276663. doi: 10.3389/fneur.2023.1276663.
21. Min C., Lim H., Lim J.S., et al. Increased risk of migraine in patients with psoriasis: a longitudinal follow up study using a national sample cohort. *Medicine*. 2019. 98. 17.15370 doi: 10.1097MD.00000000000015370.
 22. Sparaco M., Bonavita S. Clinical Insights and Radiological Features on Multiple Sclerosis Comorbid with Migraine. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. 14. 2. 561. doi: 10.3390/jcm14020561.
 23. Roy N., Mazumder A. Biocomputational analysis establishes genetic association of rheumatoid arthritis (RA) and migraine. *bioRxiv*. 2020. 2 (5). 12. doi: 10.1101/2020.02.05.936534.
 24. Kang S., Eun Y., Han K., Jung J., Kim H., et al. Heightened migraine risk in patients with rheumatoid arthritis: A national retrospective cohort study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2025. 65 (2). 326–337. doi: 10.1111/head.14832.
 25. Su J., Zhou X.-Y., Zhang G.-X. Association between helicobacter pylori infection and migraine: a meta-analysis. *World Journal Gastroenterology*. 2014. 20. 14965–14972. doi: 10.3748wjg.v20.i40.14965.
 26. Cámara-Lemarroy C.R., et al. Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review. *World Journal Gastroenterology*. 2016. 22. 8149–8160. doi: 10.3748wjg.v22.i36.8149.
 27. Öcal S., Öcal R., Suna N. Relationship between Helicobacter pylori infection and white matter lesions in patients with migraine. *BMC neurology*. 2022. 22. 1. 187. doi: 10.1186/s12883-022-02715-0.
 28. Qasim H., Nasr M., Mohammad A., Hor M., et al. Dysbiosis and migraine headaches in adults with celiac disease. *Cureus*. 2022. 14 (8). doi: 10.7759/cureus.28346.
 29. Alhammad N.A., Bedywi R.M., Shawkhan R.A., Aljari A.A., Asiri S.A., et al. Migraine and irritable bowel syndrome among the general population in Aseer region. *Cureus*. 2023. 15 (9). doi: 10.7759/cureus.45047.
 30. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1994. 34. 4. 214–216. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3404214.x.
 31. Lantéri-Minet M., Duru G., Mudge M., et al. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia*. 2011. 31. 7. 837-850. doi: 10.1177/0333102411398400.
 32. Friedman L.E., Gelaye B., Bain P.A., et al. Systematic review and meta-analysis of migraine and suicidal ideation. *The Clinical Journal of Pain*. 2017. 33. 659. doi: 10.1097/AJP.0000000000000440.
 33. Peterlin B.L., Tietjen G.E., Brandes J.L., et al. Posttraumatic stress disorder in migraine. *Headache Journal Head Face Pain*. 2009. 49. 541–551. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01368.x.
 34. Radat F., Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia*. 2005. 3. 165–178. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00839.x.
 35. Islamoska S. Mid- to late-life migraine diagnoses and risk of dementia: a national register-based follow-up study Islamoska S. et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2020. 21. 98. doi: 10.1186/s10194-020-01166.
 36. Russo A.F., Hay D.L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiological reviews*. 2023. 103 (2). 1565–1644. doi: 10.1152/physrev.00059.2021.
 37. van der Arend B.W.H. van Welie F.C., Olsen M.H., et al. Impact of CGRP monoclonal antibody treatment on blood pressure in patients with migraine: A systematic review and potential clinical implications. *Cephalalgia*. 2025. 45. 1.03331024241297673. doi:10.117703331024241297673.

References:

1. Andreou A.P., Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic eutive condition. *The Journal of Headache and Pain*. 2019. 20 (1). 117. doi: 10.1186/s10194-019-1066-0.
2. Vos T., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017. 390. 1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
3. Clinical Guidelines. Migraine. Diagnosis, treatment and prevention Russian Association for the Study of Pain. Moscow, 2020. 77. In Russia.

4. Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy: A practical guide. Moscow: Medical Information Agency, 2014. 336. ISBN 978-5-9986-0175-0. In Russia.
5. Lay C.L., Broner S.W. Migraine in women. *Neurologic clinics*. 2009. 27. 2. 503-511. doi: 10.1016/j.ncl.2009.01.002.
6. Ornello R., Caponnetto V., Frattale I., et al. Patterns of migraine in postmenopausal women: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021. 17. 859–871. doi:10.2147/NDT.S285863.
7. Phillips K., Clerkin-Oliver C., Nirantharakumar K., et al. Migraine and its associated treatment impact on pregnancy outcomes: Umbrella review with updated systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2024. 44. 2 doi: 10.1177/03331024241229410.
8. Peterlin B.L., Rosso A.L., Sheftell F.D. Post-traumatic stress disorder, drug abuse and migraine: new findings from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Cephalalgia*. 2011. 31. 235–244. doi: 10.1177/0333102410378051.
9. Peroutka S.J. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*. 2014. 18 (10). 454. doi: 10.1007/s11916-014-0454-z.
10. Cho S., Kim K.M., Chu M.K. Coffee consumption and migraine: a population-based study. *Scientific Reports*. 2024. 14(1). doi: 10.1038/s41598-024-56728-5.
11. Nyholt D.R., et al. Concordance of genetic risk across migraine subgroups: impact on current and future genetic association studies. *Cephalalgia*. 2015. 35. 489–499. doi: 10.1177/0333102414547784.
12. Li M., Qu K., Wang Y., et al. Associations between post-traumatic stress disorder and neurological disorders: A genetic correlation and Mendelian randomization study. *Journal of affective disorders*. 2024. doi: 10.1016/j.jad.2024.11. 044.
13. Longwill O. Exploring the Role of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) and Kynurenine Pathway Dysregulation in Migraine Pathophysiology Among Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Cureus*. 2024. 16. 10. doi: 10.7759/cureus.71199.
14. Selntigia, A., Exacoustos, C., Ortoleva, C., et. al. Correlation between endometriosis and migraine features: Results from a prospective case-control study. *Cephalalgia*. 2024. 44(3). 03331024241235210. doi: 10.1177/03331024241235210.
15. Torres-Ferrús M., Ursitti F., Alpuente A., et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *The Journal of Headache Pain*. 2020. 21 (1). 42. doi: 10.1186/s10194-020-01111-8.
16. Lankarani K.B., Akbari M., Tabrizi R. Association of gastrointestinal functional disorders and migraine headache: a population base study. *Middle East Journal of Digestive Disease*. 2017. 9. 139–145. doi: 10.15171/mejdd.2017.64.
17. de Boer I., van den Maagdenberg A.M., Terwindt G.M. Advance in genetics of migraine. *Current Opininion in Neurology*. 2019. 32. 413. doi: 10.1097/WCO.0000000000000687.
18. Duan X., Du X., Zheng G., et al. Causality between migraine and cardiovascular disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *The Journal of Headache and Pain*. 2024. 25 (1). 130.
19. Hauer L., Perneczky J., Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications *Journal of Neurology*. 2021. 268 (11). 4066-77. doi: 10.1007/s00415-020-10107-y.
20. Wu X., Zhuang J. Association between migraine and epilepsy: a meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2024. 14. 1276663. doi: 10.3389/fneur.2023.1276663.
21. Min C., Lim H., Lim J.S., et al. Increased risk of migraine in patients with psoriasis: a longitudinal follow up study using a national sample cohort. *Medicine*. 2019. 98. 17.15370 doi: 10.1097/MD.00000000000015370.
22. Sparaco M., Bonavita S. Clinical Insights and Radiological Features on Multiple Sclerosis Comorbid with Migraine. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. 14. 2. 561. doi: 10.3390/jcm14020561.
23. Roy N., Mazumder A. Biocomputational analysis establishes genetic association of rheumatoid arthritis (RA) and migraine. *bioRxiv*. 2020. 2 (5). 12. doi: 10.1101/2020.02.05.936534.
24. Kang S., Eun Y., Han K., Jung J., Kim H., et al. Heightened migraine risk in patients with rheumatoid

- arthritis: A national retrospective cohort study. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2025. 65(2). 326-337. doi: 10.1111/head.14832.
25. Su J., Zhou X.-Y., Zhang G.-X. Association between helicobacter pylori infection and migraine: a meta-analysis. World Journal Gastroenterology. 2014. 20. 14965–14972. doi: 10.3748wjg.v20.i40.14965.
 26. Cámara-Lemarroy C.R., et al. Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review. World Journal Gastroenterology. 2016. 22. 8149–8160. doi: 10.3748wjg.v22.i36.8149.
 27. Öcal S., Öcal R., Suna N. Relationship between Helicobacter pylori infection and white matter lesions in patients with migraine. BMC neurology. 2022. 22. 1. 187. doi: 10.1186/s12883-022-02715-0.
 28. Qasim H., Nasr M., Mohammad A., et al. Dysbiosis and migraine headaches in adults with celiac disease. Cureus. 2022. 14 (8). doi: 10.7759/cureus.28346.
 29. Alhammad N.A., Bedywi R.M., Shawkhan R.A., et al. Migraine and irritable bowel syndrome among the general population in Aseer region. Cureus. 2023. 15 (9). doi: 10.7759/cureus.45047.
 30. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients Headache: The Journal of Head and Face Pain. 1994. 34. 4. 214–216. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3404214.x.
 31. Lantéri-Minet M., Duru G., Mudge M., et al. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. Cephalalgia. 2011. 31. 7. 837–850. doi: 10.1177/0333102411398400.
 32. Friedman L.E., Gelaye B., Bain P.A., et al. Systematic review and meta-analysis of migraine and suicidal ideation. The Clinical Journal of Pain. 2017. 33. 659. doi: 10.1097/AJP.0000000000000440.
 33. Peterlin B.L., Tietjen G.E., Brandes J.L., et al. Posttraumatic stress disorder in migraine. Headache Journal Head Face Pain. 2009. 49. 541–551. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01368.x.
 34. Radat F., Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. Cephalalgia. 2005. 3. 165–178. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00839.x.
 35. Islamoska S. Mid- to late-life migraine diagnoses and risk of dementia: a national register-based follow-up study Islamoska S. et al. The Journal of Headache and Pain. 2020. 21. 98. doi: 10.1186/s10194-020-01166.
 36. Russo A.F., Hay D.L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. Physiological reviews. 2023. 103 (2). 1565–1644. doi: 10.1152/physrev.00059.2021.
 37. van der Arend B.W.H., van Welie F.C., Olsen M.H., et al. Impact of CGRP monoclonal antibody treatment on blood pressure in patients with migraine: A systematic review and potential clinical implications. Cephalalgia. 2025. 45. 1.03331024241297673. doi:10.117703331024241297673.

Информация об авторах:

1. **Михаханов Манхар Михайлович**, аспирант кафедры медицинской физики и цифровой медицины 1 года обучения, e-mail: mankharmm@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0620-2047>, SPIN: 6393-8086;
2. **Смоляков Юрий Николаевич**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской физики и цифровой медицины, e-mail: smolyakov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>, SPIN-код: 7440-6632, ResearcherID: R-5740-2017;
3. **Нольфин Николай Алексеевич**, ассистент кафедры медицинской физики и цифровой медицины, e-mail: nol.nikol@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2570-4293, SPIN-код: 5376-8731.

Author information:

1. **Mikhakhanov M.M.**, 1st year postgraduate student of the Department of Medical Physics and Digital Medicine, e-mail: mankharmm@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0620-2047>, SPIN: 6393-8086;
2. **Smolyakov Yu.N.**, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Medical Physics and Digital Medicine, e-mail: smolyakov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>, SPIN-код: 7440-6632, ResearcherID: R-5740-2017;

3. Nolfin N.A., Assistant of the Department of Medical Physics and Digital Medicine, e-mail: nol.nikol@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2570-4293, SPIN-код 5376-8731.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2025_3_170

УДК:616.831-009.11-039.75-053.2:613.2

Каргина А.О., Щербак В.А., Щербак Н.М., Аксенова Т.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМАХ ПИТАНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ
ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а

Реферат.

Проблема нутритивной поддержки детей, находящихся на паллиативном лечении, является весьма актуальной, поскольку такие пациенты имеют выраженные особенности в состоянии здоровья, что существенно влияет на возможность получать и усваивать необходимые для полноценной жизнедеятельности вещества.

Данный обзор иллюстрирован двумя клиническими случаями, в которых описываются особенности нутритивного статуса у детей в зависимости от выбранной тактики в отношении питания. Ребенок с выраженной дисфагией, питающийся самостоятельно, имеет тяжелый дефицит массы тела и крайне неблагоприятный прогноз для жизни. В свою очередь у пациентки с такими же неврологическими проблемами, но получающей питание через гастростому, показатели нутритивного статуса находятся в пределах нормы. Благодаря этому ребенок имеет более благоприятный прогноз для жизни.

Мы считаем, что при выявлении тяжелой дисфагии, гастростома является оптимальным способом кормления пациентов с детским церебральным параличом как наиболее эффективный и безопасный метод нутритивной поддержки.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, питание, гастростома, паллиативный статус, дисфагия, детский церебральный паралич

Kargina A.O., Shcherbak V.A., Shcherbak N.M., Aksenova T.A.

MODERN CONCEPTS OF NUTRITION PROBLEMS OF PALLIATIVE
PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY

Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract. The problem of nutritional support for children undergoing palliative care is very relevant, since such patients have pronounced health features that significantly affect the ability to receive and absorb the substances necessary for full life. This review is illustrated by two clinical cases that describe the features of the nutritional status in children depending on the chosen tactics regarding nutrition. A child with severe dysphagia, feeding independently, has a severe body weight deficit and an extremely unfavorable prognosis for life. In turn, a patient with the same neurological problems, but receiving nutrition through a gastrostomy, has nutritional status indicators within the normal range. Due to this, the child has a more favorable prognosis for life. We believe that when severe dysphagia is detected, a gastrostomy is the optimal method of feeding in patients with cerebral palsy, as the most effective and safe method of nutritional support.

Keywords: nutritional deficiency, nutrition, gastrostomy, palliative status, dysphagia, cerebral palsy

Проблема нутритивной поддержки детей, находящихся на паллиативном лечении, является весьма актуальной, поскольку такие пациенты имеют выраженные особенности в состоянии здоровья, что существенно влияет на возможность получать и усваивать необходимые для полноценной

жизнедеятельности вещества. При этом адекватное питание — это одна из немногочисленных, но очень важных потребностей пациента, которому присвоен статус «паллиативного».

Детский церебральный паралич (ДЦП) – собирательный термин патологических состояний, характеризующихся стойким стабильным непрогрессирующим нарушением двигательных функций организма различной степени тяжести вследствие повреждения головного мозга различной этиологии в перинатальном периоде. Родителям кажется ложное прогрессирование по мере роста ребенка.

Большинство детей с данной патологией могут находиться в домашних условиях и получать всю необходимую помощь, однако наличие различных сопутствующих заболеваний увеличивает частоту госпитализаций детей в стационар. В таких ситуациях, помимо решения основной проблемы, повлекшей необходимость стационарного лечения, важно очень внимательно относиться и к нутритивному статусу пациента. В зарубежной литературе существует термин «критическое окно» — это период госпитализации больного с ДЦП, в течение которого можно провести полную оценку питания и провести соответствующую корректировку при необходимости [1].

Недостаточность питания — очень распространенная проблема, примерно 2/3 всех паллиативных пациентов имеют дефицит массы тела различной степени тяжести, замедление темпов роста и остеопению. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, недостаточность питания — это дисбаланс между потреблением человеком питательных веществ и его потребностью в энергии. Трофические расстройства способствуют формированию пролежней, длительно незаживающих ран, патологических переломов и увеличивают риск тяжёлого течения инфекционных процессов. Это приводит к снижению реабилитационного потенциала, более длительным госпитализациям и большим затратам на лечение.

Европейское общество педиатров, гастроэнтерологов и нутрициологов ESPGHAN предлагает для выявления высокого риска развития нутритивной недостаточности у детей с неврологическими расстройствами учитывать 5 факторов. К ним относятся: наличие физических признаков недостаточности питания при визуальном осмотре, показатель Z-score веса к росту -2 SD на стандартных графиках, толщина кожной складки трицепса менее 10 перцентиль, развитие мышц в середине плеча менее 10 перцентиль, а также нестабильный вес и/или задержка в развитии [2].

При этом есть исследования, которые выявили зависимость между возрастом ребенка и степенью недостаточности питания — чем старше пациент, тем чаще у него развивается тяжелая степень дефицита массы тела. Можно предположить, что это может быть связано с отсутствием своевременной диагностики и коррекции нарушений нутритивного статуса [3]. Поэтому немаловажную роль играет регулярный контроль за антропометрическими показателями и коррекцией питания в зависимости от их изменения как в специализированных отделениях стационара, так и при оказании амбулаторной помощи.

Оценка нутритивного статуса.

Оценка нутритивного статуса у пациентов с ДЦП проводится по стандартному алгоритму оценки состояния пациента. Зачастую родители довольно внимательно относятся к состоянию ребенка и могут указать на то, что конкретно их беспокоит. Чаще всего это жалобы на нарушения пищевой функции: поперхивания, рвота, запоры, снижение массы тела, отставание в развитии. Из анамнеза можно выявить перенесенные заболевания, наличие пищевой аллергии, отягощенную наследственность.

Для оценки нутритивного риска используется также опросник STRONGkids, в который включены различные вопросы о питании больного ребенка, дающее общее представление о нутритивном статусе пациента. В настоящее время для удобства использования опросник STRONGkids переведен на русский язык и адаптирован [4].

При осмотре важно обращать внимание на состояние слизистых оболочек, кожи и придатков. Сухая с шелушением кожа, деформированные ногти, ломкие волосы могут свидетельствовать о наличии трофических расстройств.

К основным методам относят измерение роста, массы тела, окружности груди и головы, верхних и нижних конечностей. При этом использование стандартных приборов для измерения веса и роста у

детей с тяжелыми неврологическими расстройствами может вызвать сложности. Это может быть вызвано вынужденным положением тела, скелетными деформациями, наличием контрактур и невозможностью самостоятельно поддерживать позу. В таких случаях используются специализированные приборы, такие как кресло для взвешивания или передвижная измерительная линейка, которая позволяет измерить рост в лежащем положении. При отсутствии данной техники возможно измерение веса ребенка вместе со взрослым человеком, который держит его на руках. Впоследствии из полученных результатов вычитают массу тела взрослого, получая при этом массу тела ребенка. При невозможности измерить рост применяется методика сегментарных измерений с построением соответствующих уравнений [5].

Используется также метод определения толщины подкожно-жировой складки с помощью калипера — пликометрия. С целью повышения точности результата, пликометрию рекомендовано проводить электронным калипером по методу Durnin-Womersly, при котором измерение осуществляют в четырех точках: над трицепсом на задней поверхности плеча, над двуглавой мышцей на уровне средней трети плеча, на уровне нижнего угла лопатки и на 2 см выше середины паховой связки.

При оценке физического развития детей с ДЦП также необходимо проводить оценку степени тяжести двигательных функций по шкале GMFCS (Gross Motor Function Classification System – система классификации больших моторных функций). Достоверно доказано, что у детей с более тяжелыми двигательными расстройствами основные показатели физического развития значительно ниже, чем у детей с умеренными моторными нарушениями [6].

Для диагностики нарушений нутритивного статуса важное значение имеют лабораторные исследования: общеклинические (клинический анализ крови — уровень гемоглобина, биохимический анализ крови — протеинограмма, сывороточное железо, глюкоза, кальций, фосфор, фолиевая кислота, церулоплазмин), и специализированные (25(OH) Витамин D, свободный карнитин — важная аминокислота, которая участвует в жировом обмене и в синтезе АТФ). Было установлено, что пациенты с тяжелыми неврологическими расстройствами относятся к группе риска по дефициту карнитина и витамина D, особенно у тех детей, которые принимают препараты вальпроевой кислоты [4].

Проблема коморбидной патологии у паллиативных пациентов.

Одной из проблем в организации питания детей, получающих паллиативную помощь, является развитие у них коморбидной патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. Для детей с тяжелой неврологической патологией характерно нарушение регуляторной связи «мозг — кишечник», вследствие чего у этой группы пациентов часто выявляются ГЭРБ, дисфагия и хронические запоры [6].

Дисфагия в той или иной степени встречается почти у 90% детей с ДЦП и связана с повреждением корковых нейронов и базальных ганглиев. Наличие дисфагии тесно связано с развитием нутритивной недостаточности — потребляется меньшее количество пищи, следовательно, увеличивается тяжесть недоедания. Кроме того, дисфагия может способствовать развитию осложнений со стороны дыхательной системы — аспирация пищи в дыхательные пути может привести к развитию аспирационной пневмонии, а также к тяжелому и рецидивирующему течению респираторных инфекций. Для ее диагностики используются различные шкалы: DDS, EDACS, SOMA и другие.

Хронические запоры также являются очень распространенной проблемой у детей с ДЦП. Развитие запоров может быть связано с множеством причин: нарушение работы нервной системы с дисфункцией системы «мозг — кишечник», гипомобильность, вынужденный постельный режим, медикаментозная терапия (противосудорожные препараты), недоедание, недостаточное употребление жидкости и клетчатки [7].

Расчет питания.

Дети, имеющие тяжелые двигательные расстройства — спастические парезы, судороги, гиперкинезы — имеют большие энергозатраты, чем среднестатистический здоровый ребенок. Это связано с тем, что мышцы практически постоянно (за исключением периодов глубокого сна) находятся в напряжении, вследствие чего увеличивается количество затрачиваемой энергии. По данным

исследований, таким детям рекомендовано увеличение калорийности суточного рациона примерно на 30%.

Однако переоценка энергопотребностей может привести к избыточной массе тела. Рекомендован индивидуальный подход, например, если ребенок проходит в данный момент курс реабилитации, то его энергозатраты могут быть значительно увеличены (на 50–90%). Напротив, пациент длительное время в течение дня перемещается в инвалидной коляске – в этой ситуации энергопотребление снижается в среднем на 30–40% [5].

Существуют способы расчета питания для пациентов со значительными ограничениями моторных функций: ростовой метод и метод Крика. На практике чаще используется ростовой метод. Расчет производится на см длины тела ребенка, учитывая при этом наличие или отсутствие моторной дисфункции.

Метод Крика используется для расчета питания у пациентов со значительными ограничениями двигательных функций. В формуле расчета учитывается базовая энергетическая потребность (расчет которой производят по формуле Харриса–Бенедикта), фактор мышечного тонуса и фактор активности (выставляется соответствующий коэффициент), а также фактор роста (5 ккал/г желаемой прибавки веса) [8, 9].

Особенности энтерального питания.

Существенная часть больных способна к энтеральному питанию — это процесс обеспечения организма всеми необходимыми питательными веществами через желудочно-кишечный тракт. Такое питание может быть реализовано следующими способами: полностью самостоятельное питание, сипинг (употребление жидкой пищи маленькими глотками в течение определенного времени) и зондовое питание [10].

Что же касается детей, которые находятся в сознании и могут глотать, то такой группе пациентов очень важно сохранить пероральное питание привычной пищей, с учетом вкусовых предпочтений и с соблюдением предписанных рекомендаций по питанию. При этом возможно дополнение рациона энтеральными питательными смесями для покрытия полной потребности организма в питательных веществах и энергии (путем добавления в пищу или употребления отдельно в разведенном виде, так называемый «частичный сипинг»). Сюда же можно отнести режим ночной алиментации, когда в ночное время суток в течение 4–6 часов капельно в зонд вводят питательную смесь. Данный метод нашел широкое применение у пациентов с тяжелой неврологической патологией, сопровождающейся рвотой и расстройствами пищевого поведения [11, 12].

Важным моментом является организация приема пищи. Как было указано выше, большая часть детей с ДЦП может частично или полностью получать питание естественным путем. При этом важно положение ребенка при кормлении. Оптимальным является использование специального стульчика или кресла для поддержания вертикального положения тела. При их отсутствии в качестве альтернативы предлагается кормление ребенка на коленях у родителя. Крайне нежелательно кормить в горизонтальном положении, так как это значительно увеличивает риск поперхивания и аспирации [13].

Необходимость перевода на зондовое питание

Но зачастую, нарушения естественного питания могут стать серьезным стрессом как для самого ребенка, так и для всей его семьи. Увеличивается продолжительность кормления, зачастую на ребенка может оказываться психологическое давление во время приема пищи, вплоть до развития конфликтных ситуаций в семье. Впоследствии такие пациенты могут значительно снижать количество потребляемого питания или вовсе отказаться от приемов пищи. В таких ситуациях необходимо рассмотреть возможность установки назогастрального зонда, так как это может уменьшить негативные впечатления от кормления как у ребенка, так и у родителей. Появляется возможность контроля за питанием, уверенность в том, что ребенок получает достаточное количество питательных веществ, следовательно, понижается уровень тревоги [10, 14].

Условием для перевода на зондовое питание является сохранная функция желудочно-кишечного тракта и ожидаемая продолжительность жизни не менее 2-3 месяцев. Изначально устанавливается

назогастральный зонд, при необходимости проведения зондового питания более 4 недель решается вопрос о проведении гастростомии, зачастую с сочетанным проведением фундопликации по Ниссену (при выраженной рвоте). Гастростомия может проводиться открытой хирургической техникой или лапароскопическим методом [15].

Наличие гастростомы несомненно может приводить к некоторым проблемам как технического характера, так и психологическим проблемам у самого пациента и его близких. Но когда у ребенка длительное время нет возможности самостоятельно питаться, кормление через гастростому существенно снижает риск нутритивной недостаточности. По данным Д. Штраус, Дж. Брукс, использование гастростомы увеличивает продолжительность жизни детей на семь лет [3]. Известны случаи, когда пациенты имели гастростому на протяжении 12 лет. При этом родители могут испытывать сложности с поддержанием благоприятного состояния и функционированием гастростомы. Поэтому важную роль в организации такого питания играет обучение медицинского персонала паллиативных стационаров и близких ребенка грамотному уходу за гастростомой, а также оказание психологической поддержки самому пациенту и его семье [9, 16].

Для родителей очень важно иметь представление о том, сможет ли в дальнейшем ребенок отказаться от использования гастростомы и питаться через рот. В данном случае важное значение имеет возраст введения гастростомической трубки. Дети, которые изначально умели питаться через рот, но лишились этой возможности ввиду развившегося у них заболевания или прогрессирования имеющегося, зачастую сохраняют типичное развитие функций питания. Такие пациенты в дальнейшем, при положительной динамике в состоянии здоровья, скорее всего смогут вернуться к пероральному питанию. В свою очередь, дети, которым гастростома была установлена в раннем возрасте, еще не имели сформированных навыков питания. Поэтому при появлении у них возможности питаться самостоятельно с большой долей вероятности потребуются медицинская помощь в овладении этими навыками [17].

Энтеральные питательные смеси.

Основу питания паллиативных пациентов составляют энтеральные питательные смеси (ЭПС). Они содержат все необходимые макро- и микронутриенты, сбалансированы по составу, не содержат лактозы и глютена (что является необходимым условием для ЭПС).

Выделяют следующие виды ЭПС:

1. Полимерные ЭПС. Содержат цельный белок — сывороточные белки и казеинаты, жировой компонент представлен растительными маслами — соевое, кукурузное, подсолнечное, а углеводы в основном представлены мальтодекстрином. Данные ЭПС составляют основу энтерального питания, способны полностью перекрывать потребности организма в нутриентах.
2. Олигомерные ЭПС. Содержат гидролизат белка в виде олигопептидов, жиры представлены СЦТ, а в качестве углеводов — гидролизованный мальтодекстрин. Такие смеси также полноценны по нутриентам, но не рекомендованы для длительного использования, так как происходит угнетение выработки собственных ферментов и гормонов ЖКТ — так называемый «детренирующий эффект». В основном они применяются в периоде усиленного питания у пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью и гастроинтестинальными симптомами [18].
3. Специальные метаболически направленные ЭПС. Используются дифференцированно при различных патологических состояниях. Смеси с приставкой «Диабет» применяются у пациентов с трудно корригируемой гипергликемией. Также выделяют смеси «Гепат» (печеночная недостаточность), «Ренал» (почечная), «Пульмо» (дыхательная).
4. Модульные ЭПС — не используются в качестве основного питания. Представляют собой концентрат одного или нескольких нутриентов, благодаря чему способны дополнять основное питание, удовлетворяя повышенную потребность в чем-либо [33].

Важный момент касается организации энтерального питания детей с тяжелой степенью нутритивной недостаточности, когда требуется повышение калоража без увеличения объема питания. Для этих целей возможно использование изокалорийных (100 ккал/100 мл) и гиперкалорийных смесей (более 100 ккал/100 мл) [15].

Благодаря широкому ассортименту ЭПС питание паллиативных пациентов может быть полноценным, сбалансированным, даже при невозможности самостоятельно питаться. Помимо этого, существуют исследования, доказывающие, что при питании исключительно энтеральными питательными смесями уменьшается риск воспалительных заболеваний кишечника, снижается проницаемость кишечного барьера. У пациентов, получающих ЭПС, достоверно снижался уровень провоспалительных маркеров — фекального кальпротектина, зонулина и белка, связывающего жирные кислоты кишечника (IFABP/FABP-2) [16]. Немаловажно поддерживать пациентов, которые могут употреблять пищу естественным путем, частично или полностью. Необходимо сохранять эту возможность как можно дольше, следуя принципу: «если ЖКТ работает — используй его, а если нет — заставь его работать» [17].

Коррекция сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта.

При организации питания детей с ДЦП важно учитывать факторы, которые могут препятствовать усвоению и перевариванию пищи. В частности, это касается нарушений моторики желудочно-кишечного тракта — рвота, задержка продвижения пищи по кишечнику, запоры. В таких ситуациях рекомендовано использование медикаментозной терапии. Для лечения рвоты наиболее безопасным и эффективным является применение препарата из группы селективных антагонистов серотониновых рецепторов (Ондансетрон). Прокинетики стимулируют гладкую мускулатуру кишечника, агонисты опиоидных рецепторов, напротив, замедляют перистальтику. В качестве лечения запоров могут быть использованы препараты полиэтиленгликоля (Макрогол) — осмотическое слабительное. В некоторых случаях Макрогол может использоваться ежедневно как часть долгосрочного плана лечения функциональных расстройств ЖКТ [5].

Большое внимание в последнее время уделяется микробиоте кишечника, как фактору здоровья всего организма в целом. Поэтому в питание важно включать продукты, способствующие росту полезных бактерий в кишечнике. Сюда относятся пробиотики (живые бактерии), пребиотики и продукты, богатые клетчаткой. Пищевые волокна овощей и фруктов не перевариваются в кишечнике и являются отличным субстратом для роста нормальной микробиоты и формирования микробного разнообразия. В свою очередь, нормальная микробиота препятствует размножению патогенных микроорганизмов, что снижает риск развития инфекционных и воспалительных заболеваний кишечника, функциональных запоров и способствует нормальному пищеварению [19].

Важно понимать, что терапия функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта должна включать помимо медикаментозной терапии еще оценку и, при необходимости, корректировку режима питания, состава рациона, его соответствие потребности организма, правильный подбор питания в соответствии с особенностями организма конкретного пациента, достаточное потребление жидкости и повышение двигательной активности (массаж, ЛФК, прогулки, вертикализация) [20].

Помимо организации лечебного питания, режима и медикаментозной терапии важное внимание следует уделять информированию ухаживающих за ребенком о необходимости соблюдения всех рекомендаций, предписанных врачом. Большая часть пациентов не находится в стационаре паллиативной помощи дольше полутора-двух недель, в дальнейшем ребенок будет передан в паллиативную службу амбулаторного звена. Если ребенок проживает в каком-либо отдаленном районе, такой службы там попросту может не быть. Пациент и его семья остаются с проблемой один на один, при этом не имея возможности при необходимости незамедлительно получить квалифицированную помощь. Высокий уровень знаний, которым в свою очередь лечащий врач и другие профильные специалисты могут обеспечить родителей ребенка, позволит организовать комфортное и безопасное пребывание пациента дома [17].

Клинический пример № 1.

Девочка 15 лет, поступила в отделение неврологии с жалобами на потерю в весе, поперхивания при кормлении, невозможность самостоятельно ходить, сидеть, ограничение движений в конечностях.

Анамнез заболевания.

С рождения состояние ребенка расценивалось как тяжелое (оперативное родоразрешение на сроке 29 недель), в родильном зале проводились реанимационные мероприятия — интубация трахеи,

искусственная вентиляция легких, непрямой массаж сердца, лекарственная терапия. В раннем неонатальном периоде перенесла внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени, в течение двух месяцев получала медицинскую помощь в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, затем была переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Выписана под наблюдение участковой службы в возрасте 3 месяцев. С рождения отмечалась грубая задержка нервно-психического развития: взгляд не фиксировала, голову не удерживала, не переворачивалась, не ползала, не сидела и не ходила. На первом году жизни ребенок трижды госпитализировался в отделение неврологии для проведения обследования и лечения — на фоне терапии положительная динамика отсутствует. Выставлен диагноз: детский церебральный паралич, спастический тетрапарез с резко выраженными двигательными нарушениями. Уровень GMFCS5. В возрасте 2 лет девочке присвоен паллиативный статус. В последующем ребенок дважды в год ежегодно проходил обследование и лечение в отделении неврологии. Учитывая тяжесть состояния и выраженное расстройство питания законному представителю ребенка неоднократно рекомендовали установку назогастрального зонда или гастростомы девочке — мать регулярно отказывалась, ссылаясь на то, что после данной процедуры ребенок утратит последние навыки (сосание, глотание). Со слов матери, девочка питается через рот самостоятельно протертой пищей домашнего приготовления в объеме 1 000–1 200 мл в сутки, однако отмечает прогрессирование нутритивной недостаточности — за последние полгода ребенок потерял в весе 2 кг. Постоянной лекарственной терапии не получает.

Анамнез жизни.

Девочка от 2-й беременности, 2-х родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания на сроке 28 нед., хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода. Оперативные роды на сроке 29 недель. При рождении масса тела ребенка — 760 г, длина тела — 30 см, оценка по шкале APGAR — 1/3 балла. Неонатальный скрининг проведен в срок, патологии не выявлено. Находилась на искусственном вскармливании до 1,5 лет. Витамин D получала с 1 месяца жизни. Вакцинирована по возрасту. Перенесенные заболевания — ОРВИ, бронхит, пневмонии. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственный анамнез не отягощен.

Физикальная диагностика.

При поступлении девочки в отделение неврологии состояние тяжелое за счет грубой неврологической симптоматики, обменно-трофических нарушений. Кожные покровы бледные, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Рост 128 см ($-5,7 < SD$), вес 14 600 г ($-6,3 < SD$) — белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Лимфатические узлы не пальпируются. В ротоглотке без воспалительных изменений, слизистая оболочка розового цвета. Носовое дыхание свободное.

Грудная клетка цилиндрической формы. При перкуссии выслушивается ясный легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 19/мин., $SatO_2$ — 98%. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 88 уд/мин. Живот втянут, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень по краю реберной дуги, край эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул, со слов мамы, нерегулярный, самостоятельный — один-два раза в неделю, при запорах используют микроклизмы. Мочеиспускание свободное, достаточное. Моча соломенно-желтого цвета.

Сознание сохранено, вегетативное состояние. Череп гидроцефальной формы, окружность головы 60 см, VIII коридор — 97-й центиль. Голову при тракции за руки не подтягивает. Зрачки $S = D$, нистагма, косоглазия нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Носогубные складки $S = D$. Девиация языка отсутствует. Самостоятельно не жует, питается протертой пищей, поперхивается при еде. Глотательный рефлекс снижен. Рефлекторно-двигательная сфера: не ходит, выраженные контрактуры конечностей. Тонус мышц высокий в конечностях. Мышечная сила снижена в конечностях до 1 балла. Сухожильные рефлексы с рук $S = D$, высокие. Сухожильные рефлексы с ног $S = D$, высокие. Менингеальные знаки не определяются. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. Тазовых нарушений нет. Не сидит, не стоит, не ходит, не переворачивается. По шкале DDS (оценка тяжести дисфагии) — 1 балл (тяжелая дисфагия).

Данные обследования: рентгенография органов грудной клетки — без патологии; электрокардиограмма — синусовая тахикардия, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации в миокарде; компьютерная томография головного мозга — окклюзионная гидроцефалия; электроэнцефалография — региональная эпилептиформная активность по левому полушарию; биохимический анализ крови: гипопроотеинемия (общий белок — 50 г/л), сидеропения (сывороточное железо 8,1 г/л), гипогликемия (глюкоза крови — 2,8 ммоль/л); общий анализ крови: гемоглобин — 129 г/л, эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$, цветовой показатель — 0,9, тромбоциты — 250×10^6 , лейкоциты — $9,6 \times 10^6$, сегментоядерные — 55%, моноциты — 10%, лимфоциты — 25%, палочкоядерные — 5%, эозинофилы — 3%, базофилы — 2%; общий анализ мочи — без патологии.

Назначено лечение: постельный режим, зондовое питание + смесь Клинутрен по 200 мл 3 раза в сутки (расчет питания производился по методу Крика (ккал/сут.) = (Уровень основного обмена × Фактор мышечного тонуса × Фактор активности) + Фактор роста = $(798 \times 0,9 \times 1,15) + 500 = 1\,325$ ккал/сут). Р-р. Дексаметазон 1 мг в/м, Вальпроевая кислота по 2 мл 3 раза в сутки, таб. Ацетазоламид 0,25 по 1 таб. 1 раз в сутки, таб. калия и магния аспарагинат 0,25 по 1 таб. 3 раза в сутки, сироп Лактулоза 66,7 мг/100 мл по 10 мл 1 раз в сутки, р-р. Холекальциферол 15 000 МЕ/мл по 2 капли 1 раз в сутки.

Клинический диагноз.

Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез с резко выраженными двигательными нарушениями. Уровень GMFCS5. Псевдобульбарный синдром. Грубая задержка нервно-психического развития. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Функциональные запоры.

Динамика и исходы.

После первичного обследования ребенку рекомендована установка назогастрального зонда, но мама девочки была категорически против. Учитывая сложности с организацией нутритивной поддержки, было принято решение начать парентеральное (внутривенное капельное) введение 10% раствора глюкозы по 100 мл 1 раз в сутки. Специализированную смесь девочка получала через бутылочку, протертую пищу — из ложки, весь объем питания усваивала, отмечалось поперхивание при кормлении. За время нахождения ребенка в отделении неврологии состояние со слабо положительной динамикой, за 5 дней девочка прибавила в весе 200 граммов. На 6 сутки лечения мама ребенка написала отказ от госпитализации по семейным обстоятельствам. Передана информация в детскую поликлинику и телефонограмма в отдел полиции. Девочка выписана из стационара в тяжелом состоянии под наблюдение участковой паллиативной службы.

Прогноз заболевания неблагоприятный. Учитывая тяжелую нутритивную недостаточность, отсутствие приверженности к лечению у законных представителей ребенка, прогноз для жизни также неблагоприятный.

Клинический пример № 2.

Девочка 10 лет, поступила в отделение неврологии с жалобами на отсутствие активных движений в конечностях, множественные контрактуры, невозможность поддерживать позу тела, ежедневные судорожные приступы.

Анамнез заболевания

Девочка больна с рождения. Родилась на сроке 32 недели, в раннем неонатальном периоде отмечались генерализованные судороги, дыхательная недостаточность, получала лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в дальнейшем переведена в отделение патологии краевой детской клинической больницы. Выписана домой в возрасте двух месяцев. В первом полугодии жизни отмечались приступы генерализованных судорог, получала лечение в отделении неврологии. По данным ЭЭГ: — диффузные изменения биоэлектрической активности выраженные.

К концу первого года жизни — выраженная задержка нервно-психического развития — не фиксирует взгляд, не удерживает голову, не ползает, не сидит. Выставлен диагноз: детский церебральный паралич, спастический тетрапарез с резко выраженными двигательными нарушениями. Уровень GMFCS5. Генерализованная эпилепсия. Бульбарный синдром. Ребенку присвоен статус паллиативного пациента. При кормлении мама отмечала выраженные сложности: поперхивания,

трудности с глотанием, с поддержанием необходимой для приема пищи позы — в связи с этим уменьшался объем потребляемой пищи, девочка стала терять вес. Во время очередной плановой госпитализации в отделение неврологии в возрасте 1 год 2 месяца, учитывая тяжесть состояния, ребенку установлена гастростома, скорректирован объем питания, подобрана энтеральная питательная смесь, родители обучены уходу за стомой. Постоянно получает Левотирацетам по 2,5 мл 2 раза в сутки, Клоназепам 2 мг по ½ таб. 2 раза в сутки, сироп Трилентал по 1 мл 2 раза в сутки, р-р. Холекальциферол 15 000МЕ/мл по 2 капли 1 раз в сутки — на фоне проводимой терапии сохраняются ежедневные судорожные приступы. Дважды в год девочка госпитализируется в отделение неврологии для коррекции лекарственной терапии и объема питания.

Анамнез жизни.

Девочка от 1-й беременности, 1-х родов. Течение беременности осложнялось тяжелой преэклампсией, отслойкой плаценты на сроке 32 недели. Проведено экстренное кесарево сечение, масса тела при рождении — 1 150 гр, длина тела — 34 см, оценка по шкале APGAR – 2/4 балла. Неонатальный скрининг — без патологии. Находилась на искусственном вскармливании до 1 года. Витамин Д получала с 1 месяца жизни. Вакцинирована по возрасту. Перенесенные заболевания — ОРВИ, пневмонии. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственный анамнез не отягощен.

Физикальная диагностика.

При поступлении состояние девочки средней степени тяжести за счет двигательных расстройств, судорожного синдрома. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Рост – 132 см ($-1 < SD$), вес – 33 кг ($+1 < SD$), ИМТ = 18,9 — физическое развитие среднее, гармоничное. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. В ротоглотке без воспалительных изменений, слизистая оболочка розового цвета. Носовое дыхание свободное.

Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно в легких выслушивается ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 20/мин, $SatO_2$ – 99%. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 90 уд/мин. Живот втянут, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. На передней брюшной стенке — гастростома, функционирует исправно, кожа вокруг нее интактна. Печень по краю реберной дуги, край эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, ежедневный, мягкий. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Сознание сохранено, вегетативное состояние. Череп гидроцефальной формы, окружность головы – 55 см, VI коридор — 90-й центиль. Голову при тракции за ручки не подтягивает. Зрачки $S = D$, нистагма, косоглазия нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Носогубные складки $S = D$. Девиация языка отсутствует. Самостоятельно не жует, питается через гастростому (пищей домашнего приготовления, энтеральной питательной смесью), весь объем питания усваивает, рвоты нет. Рефлекторно-двигательная сфера: не ходит, выраженные контрактуры конечностей. Тонус мышц высокий в конечностях. Мышечная сила снижена в конечностях до 1 балла. Сухожильные рефлексы с рук $S = D$, высокие. Сухожильные рефлексы с ног $S = D$, высокие. Менингеальные знаки не определяются. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. Тазовых нарушений нет. Не сидит, не стоит, не ходит, не переворачивается. По шкале DDS (оценка тяжести дисфагии) — 2 балла (тяжелая дисфагия).

Данные обследования: рентгенография органов грудной клетки — без патологии; электрокардиограмма — синусовая тахикардия; компьютерная томография головного мозга — окклюзионная гидроцефалия; электроэнцефалография — регистрируется эпилептиформная активность в затылочно-височных отведениях; биохимический анализ крови — без патологии; общий анализ крови: гемоглобин – 135 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$, цветовой показатель — 0,98, тромбоциты – 314×10^6 , лейкоциты – $5,1 \times 10^6$, сегментоядерные — 50%, моноциты — 8%, лимфоциты — 29%, палочкоядерные — 5%, эозинофилы – 2%, базофилы – 2%; общий анализ мочи — без патологии.

Назначено лечение: постельный режим, зондовое питание + смесь Клинутрен по 100 мл 3 раза в сутки (расчет питания производился по методу Крика (ккал/сут.) = (Уровень основного обмена ×

Фактор мышечного тонуса × Фактор активности) + Фактор роста = $(944 \times 0,9 \times 1,15) + 500 = 1477$ ккал/сут). Р-р. Дексаметазон 1 мг в/м, Левотирацетам по 2,5 мл 2 раза в сутки, таб. Толперизон 50 мг по ½ таб. 2 раза в сутки, таб. Ацетазоламид 0,25 по 1 таб. 1 раз в сутки, таб. калия и магния аспарагинат 0,25 по 1 таб. 3 раза в сутки, р-р. Холекальциферол 15 000 МЕ/мл по 2 капли 1 раз в сутки.

Клинический диагноз.

Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез с резко выраженными двигательными нарушениями. Уровень GMFCS5. Бульбарный синдром. Эпилепсия структурная, фокальная, сложные миоклонические пароксизмы ежедневные. Грубая задержка нервно-психического развития. Носитель гастростомы.

Динамика и исходы.

За время госпитализации проведен перерасчет питания на фактическую массу тела, мама девочки отмечает стабильную положительную весовую прибавку, отсутствие проблем со стулом. По результатам применения адаптированного опросника STRONGkids – риск развития нутритивной недостаточности низкий. Возможность держать под контролем питание ребенка с помощью гастростомы благотворно влияет на психологический микроклимат в семье, что способствует созданию комфортных условий для жизни паллиативного пациента.

Прогноз заболевания неблагоприятный. Однако своевременно скорректированные расстройства питания значительно улучшили качество жизни как самой пациентки, так и членов ее семьи. Поэтому прогноз для жизни данного ребенка относительно благоприятный.

Заключение.

Демонстрируя данные клинические случаи, мы хотим показать важность внимательного отношения к проблеме питания детей с детским церебральным параличом. В первом случае ребенок имеет тяжелый дефицит массы тела, вызванный отсутствием достаточного питания ввиду дисфагии, продолжение самостоятельного питания только усугубит тяжесть состояния девочки, вплоть до летального исхода. Во втором случае девочка не имеет нутритивной недостаточности, поскольку ей был подобран оптимальный способ питания в соответствии с тяжестью ее состояния. Наличие гастростомы позволило улучшить качество жизни как самого ребенка, так и его близких. Своевременная коррекция выявленных нарушений, подбор оптимального и надежного способа кормления (в частности гастростомы) у пациентов с тяжелой дисфагией способны снижать риск нутритивной недостаточности и связанных с ней состояний (анемия, трофические расстройства, пролежни, тяжелое течение инфекционных заболеваний, остеопения). Достаточное и рациональное питание является одним из важных пунктов, необходимых для обеспечения комфортной жизни паллиативного пациента. Благодаря развитию промышленности по производству специализированного питания появилась возможность качественно скорректировать нутритивные проблемы у большинства пациентов. Немаловажная роль отводится вовлеченности близких ребенка в организации качественного ухода. Зачастую ухаживающим, так же как и самому пациенту, требуется моральная поддержка со стороны медицинского персонала.

Таким образом проблема нутритивной недостаточности у детей с детским церебральным параличом, нуждающихся в паллиативной помощи, является очень актуальной, сложной и требует мультидисциплинарного подхода для ее решения.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансирования.

Сведения о вкладе авторов.

Каргина О.А. – 40%, существенный вклад в научно-исследовательскую работу, написание первичного варианта статьи.

Щербак В.А. – 30%, доработка и исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Щербак Н.М. – 15%, доработка и исправление рукописи;

Аксенова Т.А. – 15%, доработка и исправление рукописи.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Педиатрия – 3.1.21.

Список литературы:

1. Иванова Н.А. К вопросу о паллиативной медицине и паллиативной помощи в Российской Федерации. Вестник Саратовской государственной юридической академии. 2019. № 5 (130). 119–122.
2. Razuvaeva Yu.Yu., Ledneva V.S. Palliative care for the children. Journal of Humanities and Natural Sciences. 2022. № 7–3 (70). 41–44.
3. Lane J.E., Massey E., Noelck M., Green S., Austin J.P. The Impact of Malnutrition on Hospitalized Children With Cerebral Palsy. Hosp Pediatr. 2020 Dec; 10 (12): 1087–1095.
4. Duran I., Martakis K., Rehberg M., Semler O., Schoenau E. Anthropometric measurements to identify undernutrition in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2019 Oct; 61 (10): 1168–1174.
5. Islamova R.I., Minaeva N.V. Распространенность недостаточности питания у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Актуальные вопросы педиатрии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, Пермь. 2024. 77–81.
6. Trivić I., Hojsak I. Evaluation and Treatment of Malnutrition and Associated Gastrointestinal Complications in Children with Cerebral Palsy. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019 Mar; 22 (2): 122–131.
7. Leonard M., Dain E., Pelc K., Dan B., De Laet C. Nutritional status of neurologically impaired children: Impact on comorbidity. Arch Pediatr. 2020 Feb; 27 (2): 95–103.
8. Мавлянова З.Ф. Нутритивный статус детей с церебральным параличом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. 1 (185). 82–88.
9. García-Contreras A.A., Vásquez-Garibay E.M., Romero-Velarde E., et al. Sandoval-Montes I.E. Intensive nutritional support improves the nutritional status and body composition in severely malnourished children with cerebral palsy. Nutr Hosp. 2019 Apr 1; 29 (4): 38–43.
10. Rebelo F., Mansur I.R., Miglioli T.C., Meio M.D., Junior SCG. Dietary and nutritional interventions in children with cerebral palsy: A systematic literature review. PLoS One. 2022 Jul 22; 17 (7): 27–34.
11. Разуваева Ю.Ю., Леднева В.С., Ульянова Л.В., Разуваев О.А. Особенности структуры заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей в отделении паллиативной помощи. University Therapeutic Journal. 2023. 5. (S). 148.
12. Bell K.L., Benfer K.A., Ware R.S., Patrao T.A., Garvey J.J. Development and validation of a screening tool for feeding/swallowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2019 Oct; 61 (10): 1175–1181.
13. Камалова А.А. Гастроэнтерологические аспекты ведения детей с детским церебральным параличом (обзор литературы). РМЖ. 2019. 27 (5) 30–35.
14. Corsello A., Scatigno L., Govoni A., Zuccotti G., Gottrand F. Gut dysmotility in children with neurological impairment: the nutritional management. Front Neurol. 2023 May 5; 14: 120–131.
15. Завьялова А.Н. Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 2 (198). 21–29.
16. Mårtensson U., Cederlund M., Jenholt Nolbris M., Mellgren K., Wijk H. Experiences before and after nasogastric and gastrostomy tube insertion with emphasis on mealtimes: a case study of an adolescent with cerebral palsy. Int J Qual Stud Health Well-being. 2021 Dec; 16 (1): 194–201.
17. Backman E., Sjögreen L. Gastrostomy tube insertion in children with developmental or acquired disorders: a register-based study. Dev Med Child Neurol. 2020 Oct; 62 (10): 1191–1197.

18. Луфт В.М., Лапицкий А.В., Сергеева А.М., Кельбетова Б.Р. Энтеральное питание в паллиативной медицине: фармаконутриентная характеристика и возможности дифференцированного применения энтеральных питательных смесей. *Pallium: паллиативная и хосписная помощь*. 2022. 4(17). 47-53.
19. Cai X., Qin Y., Liu C., Xie L., Zhu J. High-calorie, whole protein/peptide nutritional formulations for children with cerebral palsy: a retrospective clinical study. *Am J Transl Res*. 2024 Jul 15; 16 (7): 3171–3181.
20. Mickiewicz-Góra D., Sznurkowska K., Skonieczna-Żydecka K., Drozd A. Markers of Intestinal Permeability and Inflammation in Enterally Fed Children with Cerebral Palsy. *Nutrients*. 2024 Jul 27; 16 (15): 2447.

References

1. Ivanova N.A. On the issue of palliative medicine and palliative care in the Russian Federation. *Vestnik Saratovskoy gosudarstvennoy yuridicheskoy akademii*. – 2019. 5 (130). 119–122. in Russian.
2. Razuvaeva Yu.Yu. Ledneva V.S. Palliative care for the children. *Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2022. 7–3 (70). 41–44.
3. Lane J.E., Massey E., Noelck M., Green S., Austin J.P. The Impact of Malnutrition on Hospitalized Children With Cerebral Palsy. *Hosp Pediatr*. 2020 Dec; 10 (12): 1087–1095.
4. Duran I., Martakis K., Rehberg M., Semler O., Schoenau E. Anthropometric measurements to identify undernutrition in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Oct; 61 (10): 1168–1174.
5. Islamova R.I., Minaeva N.V. Prevalence of malnutrition in children requiring palliative care. *Aktual'nye voprosy pediatrii: Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, Perm'*. 2024. 77–81. in Russian.
6. Trivić I., Hojsak I. Evaluation and Treatment of Malnutrition and Associated Gastrointestinal Complications in Children with Cerebral Palsy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019 Mar; 22 (2): 122–131.
7. Leonard M., Dain E., Pelc K., Dan B., De Laet C. Nutritional status of neurologically impaired children: Impact on comorbidity. *Arch Pediatr*. 2020 Feb; 27 (2): 95–103.
8. Mavlyanova Z.F. Nutritional status of children with cerebral palsy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021. 1 (185). 82–88. in Russian.
9. García-Contreras A.A., Vásquez-Garibay E.M., Romero-Velarde E., et al. Sandoval-Montes I.E. Intensive nutritional support improves the nutritional status and body composition in severely malnourished children with cerebral palsy. *Nutr Hosp*. 2019 Apr 1; 29 (4): 38–43.
10. Rebelo F., Mansur I.R., Miglioli T.C., Meio M.D., Junior SCG. Dietary and nutritional interventions in children with cerebral palsy: A systematic literature review. *PLoS One*. 2022 Jul 22; 17 (7): 27–34.
11. Razuvaeva Yu.Yu., Ledneva V.S., Ul'yanova L.V., Razuvaev O.A. Peculiarities of the structure of gastrointestinal diseases in children in the palliative care department. *University Therapeutic Journal*. 2023. 5 (S). 148. in Russian.
12. Bell K.L., Benfer K.A., Ware R.S., Patrao T.A., Garvey J.J. Development and validation of a screening tool for feeding/swallowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Oct; 61 (10): 1175–1181.
13. Kamalova A.A. Gastroenterological aspects of management of children with cerebral palsy (literature review). *RMZh*. 2019. 27 (5). 30–35. in Russian.
14. Corsello A., Scatigno L., Govoni A., Zuccotti G., Gottrand F. Gut dysmotility in children with neurological impairment: the nutritional management. *Front Neurol*. 2023 May 5; 14: 120–131.
15. Zav'yalova A.N. Nutritional status and feeding problems in children with dysphagia and cerebral palsy in different social conditions. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022. № 2 (198). 21–29. in Russian.
16. Mårtensson U., Cederlund M., Jenholt Nolbris M., Mellgren K., Wijk H. Experiences before and after nasogastric and gastrostomy tube insertion with emphasis on mealtimes: a case study of an adolescent with cerebral palsy. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2021 Dec; 16 (1): 194–201.

17. Backman E., Sjögreen L. Gastrostomy tube insertion in children with developmental or acquired disorders: a register-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Oct; 62 (10): 1191–1197.
18. Luft V.M., Lapitskiy A.V., Sergeeva A.M., Kel'betova B.R. Enteral nutrition in palliative medicine: pharmaconutrient characteristics and possibilities of differentiated use of enteral nutritional mixtures. *Pallium: palliativnaya i khospisnaya pomoshch'*. 2022. 4 (17). 47–53. in Russian.
19. Cai X., Qin Y., Liu C., Xie L., Zhu J. High-calorie, whole protein/peptide nutritional formulations for children with cerebral palsy: a retrospective clinical study. *Am J Transl Res*. 2024 Jul 15; 16 (7): 3171–3181.
20. Mickiewicz-Góra D., Sznurkowska K., Skonieczna-Żydecka K., Drozd A. Markers of Intestinal Permeability and Inflammation in Enterally Fed Children with Cerebral Palsy. *Nutrients*. 2024 Jul 27; 16 (15): 2447.

Сведения об авторах:

1. **Каргина Анастасия Олеговна**, ординатор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, e-mail: nasya123sv@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-3566-5816, SPIN-код: 6904-8307;
2. **Щербак Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ: 497238, Author ID Scopus: 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017, SPIN-код: 7095-5359;
3. **Щербак Наталья Михайловна**, к.м.н., доцент, ассистент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>, Author ID РИНЦ: 635252. SPIN-код: 8154-0889;
4. **Аксенова Татьяна Александровна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: tatianaks@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-5908>, Author ID РИНЦ: 256619, Author ID Scopus: 25224693500, Researcher ID WoS: C-4304-2018, SPIN-код: 3275-2360.

Author information:

1. **Kargina A.O.**, resident of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: nasya123sv@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-3566-5816, SPIN-код: 6904-8307;
2. **Shcherbak V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ: 497238, Author ID Scopus: 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017, SPIN-код: 7095-5359;
3. **Shcherbak N.M.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Assistant of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>, Author ID РИНЦ: 635252. SPIN-код: 8154-0889;
4. **Aksenova T.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, e-mail: tatianaks@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-5908>, Author ID РИНЦ: 256619, Author ID Scopus: 25224693500, Researcher ID WoS: C-4304-2018, SPIN-код: 3275-2360.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

¹Моторина Т.С., ²Белозерцева Л.В., ¹Фёдорова А.П.,
²Костроченко Л.М., ²Иванов Д.П., ²Горбунов В.В., ²Онтеева Н.Ф.

СИНДРОМ ЩЕЛКУНЧИКА:

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ГАУЗ «Забайкальская краевая клиническая больница»,
РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Коханского, 7

Резюме. Синдром Щелкунчика – редкое состояние, вызванное аортomezентериальной компрессией, приводящей к сжатию левой почечной вены и левосторонней почечной флебогипертензии. Основные клинические проявления включают дискомфорт в левом подреберье, гематурию, протеинурию. Диагностика синдрома представляет сложности из-за редкости и неспецифичности клинической картины. С целью демонстрации приведен клинический случай пациентки, у которой после длительного диагностического поиска был установлен диагноз синдрома Щелкунчика. Статья акцентирует внимание на важности междисциплинарного подхода в диагностике и лечении данного синдрома, подчеркивая необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту для достижения оптимальных клинических результатов.

Ключевые слова: Синдром Щелкунчика, аортomezентериальная компрессия, сжатие левой почечной вены, левосторонняя почечная флебогипертензия, венозный застой, хронический панкреатит, болевой синдром.

¹T.S. Motorina, ²L.V. Belozertseva, ¹A.P. Fedorova,
²L.M. Kostrochenko, ²D.P. Ivanov, ²V.V. Gorbunov, ²N.F. Ontoeva,

THE NUTCRACKER SYNDROME:

AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

¹ Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

² State Autonomous Health Institution «Transbaikal Regional Clinical Hospital»,
7 Kokhanskogo St., Chita, Russia, 672000

Abstract. Nutcracker syndrome is a rare condition caused by aortomesenteric compression leading to compression of the left renal vein and left-sided renal phlebohypertension. The main clinical manifestations include discomfort in the left hypochondrium, hematuria, proteinuria. Diagnosis of the syndrome is difficult due to the rarity and nonspecificity of the clinical picture. For the purpose of demonstration, a clinical case of a patient who was diagnosed with Nutcracker syndrome after a long diagnostic search is presented. The article focuses on the importance of an interdisciplinary approach in the diagnosis and treatment of this syndrome, emphasizing the need for an individual approach to each patient to achieve optimal clinical results.

Keywords: Nutcracker syndrome, aortomesenteric compression, compression of the left renal vein, left-sided renal phlebohypertension, venous congestion, chronic pancreatitis; pain syndrome

Научный обзор. Синдром Щелкунчика является редким клиническим состоянием, связанным с аортomezентериальной (мезаортальной) компрессией, в результате которой происходит сжатие левой почечной вены. Это сжатие ведет к развитию левосторонней почечной флебогипертензии, что, в свою очередь, является прямым следствием нарушенного венозного оттока [1].

Исторически открытие синдрома Щелкунчика связано с систематическими наблюдениями врачей, изучавших анатомические и физиологические особенности венозного кровообращения. Первые

упоминания о данном синдроме относятся к 1908 году, когда хирург Групперт опубликовал случай, где описал пациента, испытывающего выраженные боли в животе, у которого при оперативном лечении были выявлены признаки венозной гипертензии ввиду сжатия левой почечной вены [2]. В дальнейшем в литературных источниках отмечались редкие публикации, в которых описывалась компрессия левой почечной вены [2, 3, 4]. Ключевым моментом в формировании понятия синдрома стала работа, опубликованная в 1965 году хирургом Эдуардом Шейнером. Изучая анатомические и клинические аспекты заболеваний, связанных с почками, ученый описал случай наблюдения пациента с болевым синдромом в проекции левой половины живота и гематурией. Врач предложил термин "синдром Щелкунчика" ввиду того, что анатомически состояние напоминало захват в клещи – «то есть как Щелкунчик, который сжимает орех между двумя клешнями» [5].

Причины возникновения синдрома Щелкунчика остаются неизученными. Большинство экспертов склоняются к тому, что данное заболевание относится к патологиям врожденного характера, которые формируются в процессе эмбриогенеза, затрагивая индивидуальные особенности развития сосудистого русла [6]. Также рассматривается вероятность генетической предрасположенности к данному синдрому. Есть основания полагать, что в патогенезе данного состояния важную роль могут играть нарушения в функционировании генов, ответственных за анатомическое развитие сосудов и соединительной ткани [7]. Однако на сегодняшний день не были выявлены конкретные мутации, прямо связанные с данным синдромом.

Выделяют две основные формы синдрома Щелкунчика: переднюю, которая характеризуется сжатием левой почечной вены между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией, и заднюю, которая проявляется сжатием этой вены между аортой и позвоночником. Существуют и нетипичные случаи, при которых вену могут сжимать аномально локализованные или добавочные элементы сосудистого русла, избыточный жировой слой, опухоли [8]. Важную роль в развитии данного синдрома играет аортomezентериальный угол, который может варьироваться в пределах от 40 до 90 градусов. Его сужение способно вызвать венозную гипертензию в левой почечной вене, что приводит к возникновению множества клинических симптомов [9]. Признаки этого заболевания могут включать гематурию, протеинурию и неприятные ощущения в области левого подреберья. Гематурия и дискомфорт объясняются гипертензией левой почечной вены и венозным застоем в левой почке. Механизм, вызывающий протеинурию, всё ещё недостаточно изучен, хотя предполагается, что он связан с увеличенной фильтрацией белковых молекул вследствие нарушенной клубочковой микроциркуляции, спровоцированной венозной гипертензией [10]. Синдром компрессии почечной вены также может проявляться дискомфортом или болевым синдромом в различных участках живота [11–15].

Несмотря на достижения в понимании патофизиологических механизмов данного состояния, диагностика синдрома Щелкунчика до сих пор остается непростой задачей. Это объясняется редкостью состояния и тем, что его клинические проявления не специфичны и могут проявляться при других заболеваниях. Традиционно диагноз синдрома компрессии почечной вены ставился у пациентов с макрогематурией с помощью катетеризации левой почечной вены и измерения градиента давления [16]. Однако этот инвазивный подход в настоящее время утратил свою актуальность. Современные неинвазивные методы, такие как ультразвуковая диагностика, используются для выявления синдрома компрессии путём оценки различных анатомических параметров, включая диаметр левой почечной вены в её сжатых и проксимально расширенных участках [17, 18]. Несмотря на эти технические достижения, измерение таких параметров часто не даёт возможности достоверно выявить пациентов с синдромом компрессии из-за трудностей визуализации. Более объективные данные о скорости венозного кровотока можно получить с помощью доплеровского ультразвука, который позволяет детально оценить динамику кровообращения в левой почечной вене.

Клиническое наблюдение. Приводим случай собственного наблюдения пациентки с синдромом Щелкунчика. От пациентки получено письменное информированное согласие на использование и публикацию материалов.

Пациентка К., 20 лет, поступила в отделение ревматологии с жалобами на боли в коленных и

тазобедренных суставах, интенсивность которых возрастала при физической нагрузке, выраженный дискомфорт в поясничной области, боли в области живота, преимущественно в левой части, которые усиливались при движении и после приёма пищи, тошноту, утрату аппетита, нерегулярность стула (запоры, периодически сменялись жидким стулом), общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациентка по поводу суставного синдрома наблюдается у врача-ревматолога с 2017 года (13 лет), когда был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит, принимает базисную противовоспалительную терапию (метотрексат 12,5–15 мг в неделю). Впервые с болью в животе обратилась в 2021 году к врачу-гинекологу, хирургу и гастроэнтерологу, рассматривался диагноз панкреатопатии, было назначено консервативное лечение (ингибиторы протонной помпы, полиферментные препараты (в т. ч. липаза, протеаза), спазмолитики) без эффекта. В 2021–2023 годах – неоднократные госпитализации в экстренном порядке в отделение гастроэнтерологии, хирургии с жалобами на боль в животе. При обследовании: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и гинекологическое – без патологии, фиброэзофагогастродуоденоскопия – поверхностный гастрит, рентгеноскопия желудка – гастроптоз 1 ст., ирригоскопия – тотальный колоноптоз, видеоколоноскопия – ввиду колоптоза исследование малоинформативно, для исключения воспалительных заболеваний кишечника с дистального отдела подвздошной кишки и всех отделов толстой кишки взята биопсия, по результатам которой патологии не выявлено. Проводимое лечение по поводу хронического панкреатита с незначительным положительным эффектом.

При объективном осмотре состояние пациентки оценено как удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розового оттенка, с сохранённым тургором и умеренной влажностью, патологических изменений (гипергидроза, сухости, высыпаний) не выявлено. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны. Дыхательная система: частота дыхательных движений – 17 в минуту, сатурация кислорода – 98% на атмосферном воздухе. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится симметрично во всех отделах лёгких, хрипы и другие патологические шумы отсутствуют. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 75 уд/мин., артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот: при пальпации мягкий, с локальной болезненностью в левом подреберье, подвздошной области и околопупочной зоне. Симптомы раздражения брюшины (Щёткина–Блюмберга, Менделя) отрицательные. Печень пальпируется по краю рёберной дуги, поверхность гладкая, консистенция плотно-эластическая. Перкуторные размеры печени по Курлову – 10 × 8 × 6 см. Селезёнка не увеличена, перкуторные границы в пределах нормы (6 × 8 см). Желудочно-кишечный тракт: отмечается нерегулярный стул с чередованием запоров и эпизодов разжиженных испражнений без патологических примесей. Мочевыделительная система: поясничная область без визуальных изменений, почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого слабopоложительный с обеих сторон, болезненность при пальпации отсутствует. Суточный диурез сохранён – 1,9 л, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Ввиду полисиндромности поражения, гастроэнтерологических проявлений в виде тошноты, боли в кишечнике, снижения аппетита и массы тела проведено дообследование. По данным общеклинического и биохимического анализов крови, значимых отклонений от референсных значений не выявлено. Выявлен антиген HLA B 27, титр антинуклеарного фактора (АНФ) 1: 2 560, антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(RO)/ SS-A (специфичные антитела к экстрагируемым ядерным антигенам) положительные. При проведении компьютерной томографии почек с внутривенным болюсным контрастированием выявлена компрессия левой почечной вены между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией (классический (передний) тип синдрома Щелкунчика), расстояние между ними составляет 2 мм (рисунок 1, 2). Сдавление горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки.

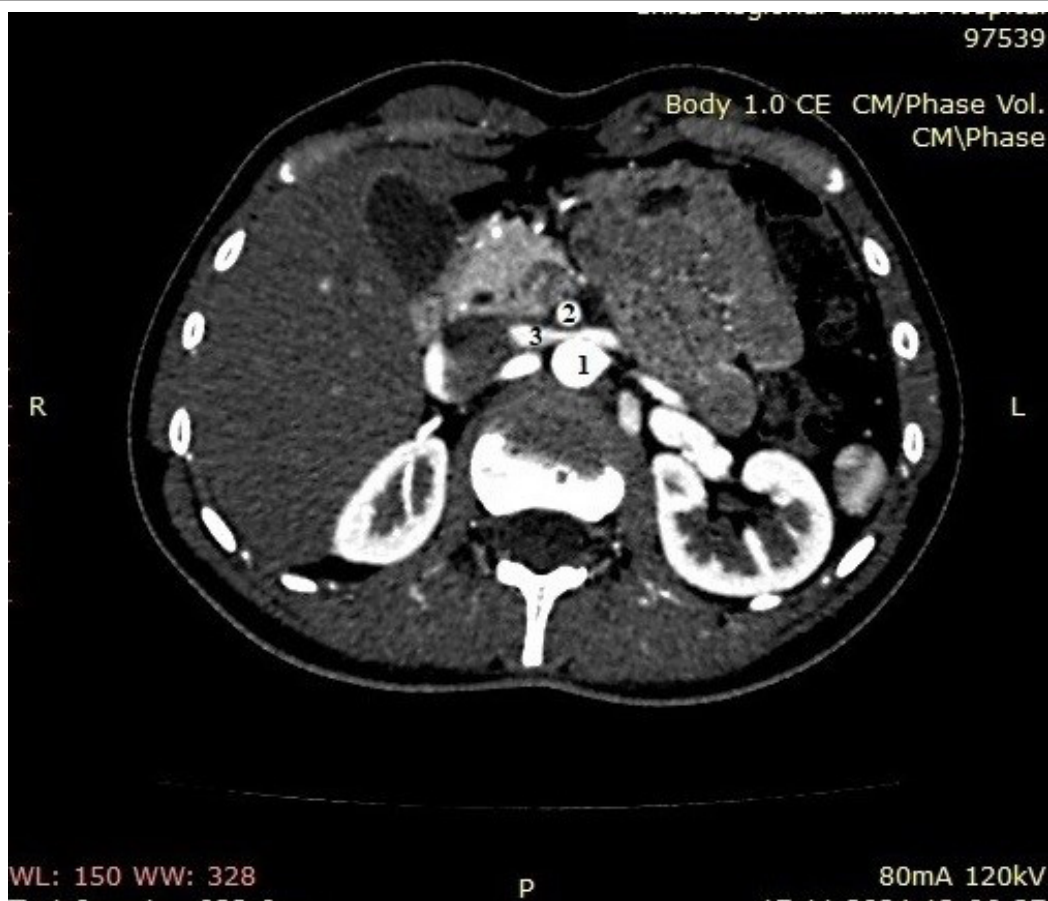


Рисунок 1. 1 – аорта, 2 – верхняя брыжеечная артерия, 3 – левая почечная вена

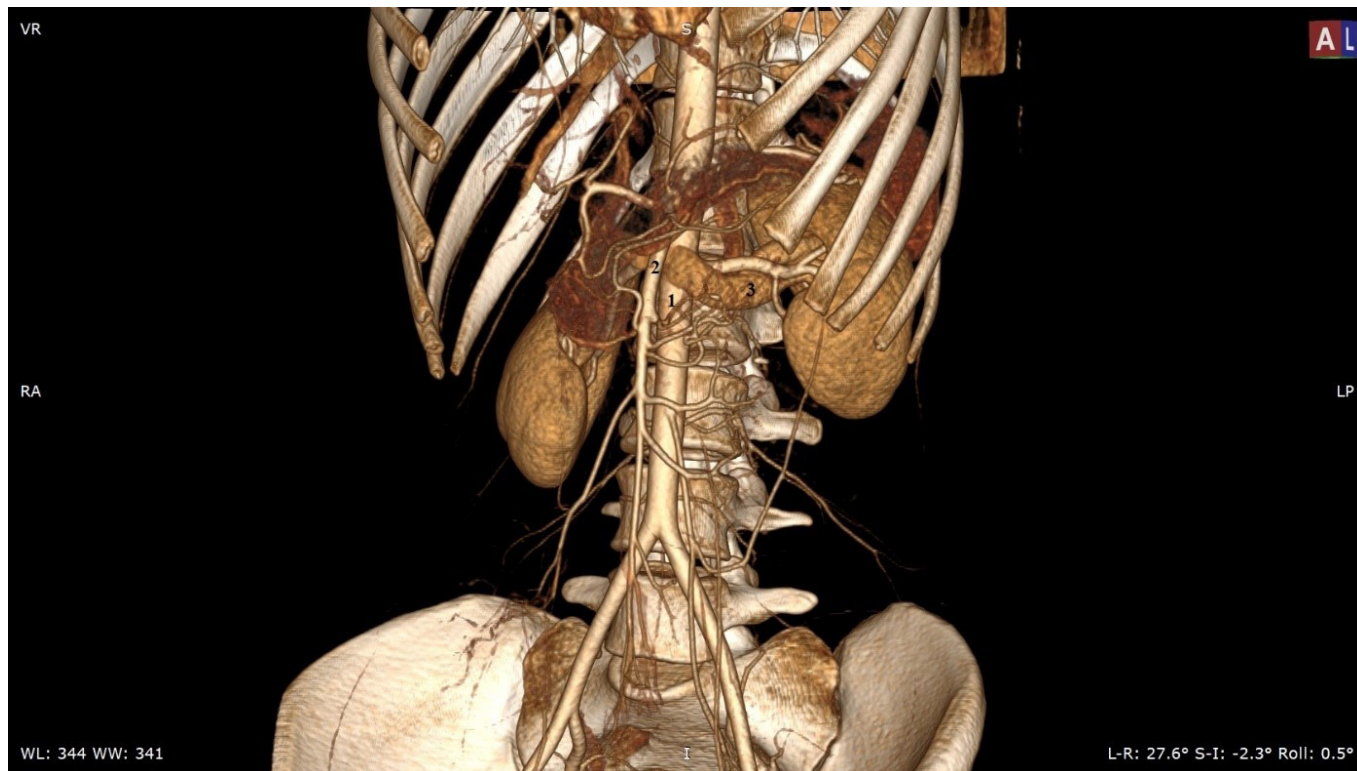


Рисунок 2. 1 – аорта, 2 – верхняя брыжеечная артерия, 3 – левая почечная вена

На основании полученных результатов обследования выставлен диагноз: *Основное заболевание:* смешанное заболевание соединительной ткани, хроническое течение, минимальной степени активности. АНФ 1: 2560, SSA /Ro52 +++. SSA +++. Носительство HLA B27 антигена. Полиартрит.

Нарушение функции суставов функциональный класс 1. *Конкурирующие заболевания*: синдром Щелкунчика (сдавление левой почечной вены между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией). Сдавление горизонтальной ветви 12-перстной кишки с нарушением пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту и развитием абдоминальных болей. *Сопутствующие заболевания*: хронический пограничный панкреатит, 2 стадия. Индекс тяжести А (M-ANNHEIM). Функциональная диспепсия. Тотальный колоноптоз. Недостаточность питания. ИМТ 17,22 кг/м².

Пациентка консультирована сердечно-сосудистым хирургом, рекомендовано оформление выписки в Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина г. Новосибирск для решения вопроса об оперативном лечении по поводу синдрома Щелкунчика.

В заключение следует подчеркнуть, что синдром Щелкунчика, хотя и является редким состоянием, привлекает внимание благодаря своей сложной патофизиологии и многообразию клинических проявлений. Наблюдаемые симптомы, включая левостороннюю почечную флебогипертензию, могут оставаться незамеченными, что может затруднять диагностику данной патологии. Изначально описанный более столетия назад, синдром продолжает оставаться актуальной темой для дальнейших исследований, особенно в контексте его патогенеза и вариантности проявлений. Делая акцент на значимость междисциплинарного взаимодействия в медицинской практике, можно утверждать, что каждый случай требует внимательного и индивидуального подхода, что позволит повысить качество жизни пациентов и добиться успешных клинических исходов.

Сведения о вкладе авторов.

Моторина Т.С. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Белозерцева Л.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование; техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фёдорова А.П. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Костроченко Л.В. – 10% (утверждение окончательного текста статьи).

Горбунов В.В. – 10% (сбор и интерпретация данных).

Онтеева Н.Ф. – 10% (сбор и интерпретация данных).

Иванов Д.П. – 10 (сбор и интерпретация данных).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.18.–Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. FLEBOLOGIYA. 2018; 3: 146–240. DOI: 10.17116/flebo20187031146.
2. Мовчан Е.А., Манакова Я.Л., Галкина Е.А., Телегина Т.А. Синдром щелкунчика в нефрологической практике. Клиническая нефрология. 2019. 2: 44–48. DOI: 10.18565/nephrology.2019; 2: 44–48.
3. Mathur S.B., Khan A.M. Concerns Regarding the Study Design in Assessing Autonomic Dysfunction in Nutcracker Syndrome. Indian Pediatrics. 2025. 62 (1): 81. DOI: 10.1007/s13312-025-3364-8. PMID: 39754438.
4. Kim S.H. The role of Doppler ultrasonography in the detection and management of nutcracker syndrome. Ultrasonography. 2025. 44 (1): 31–41. DOI: 10.14366/usg.24168. PMID: 39710849; PMCID: PMC11717685.
5. Ali S.S., Waqar S.H., Shah S.A., et al. Superior mesenteric artery syndrome coupled with renal nutcracker

- syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2024; 36 (1): 220–224. DOI: 10.55519/JAMC-01-12540. PMID: 39585290.
6. Wang F., Li X., Liu R., et al. Coexisting nutcracker phenomenon and refractory hypertension in a patient with IgA nephropathy: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2024. 12 (11): 9542. DOI: 10.1002/ccr3.9542. PMID: 39540002; PMCID: PMC11559268.
 7. Nadeem A., Haroon Ahmed M., Ilyas T., et al. An incidental finding of posterior nutcracker syndrome: A case report. *Cureus*. 2024. 16 (10): 71205. DOI: 10.7759/cureus.71205. PMID: 39525225; PMCID: PMC11549901.
 8. Багатурия Г.О., Куценко В.П., Клименко П.Ю. "Щелкунчик" – феномен или синдром? *FORCIPE*. 2023. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/schelkunchik-fenomen-ili-sindrom>.
 9. Никогосян М.М., Аракелян В.С., Гамзаев Н.Р. и др. Вазоренальная артериальная гипертензия при синдроме аорто-мезентериальной компрессии левой почечной вены (синдром Щелкунчика). В: XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: тезисы докладов. Москва: Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева; 2022: 63.
 10. Орлова Я.А., Каприн А.Д. Синдром щелкунчика: современные аспекты диагностики и лечения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022. 15 (4): 312–321. DOI: 10.17116/kardio202215041312.
 11. Sangha S.S., Saini B., Jha A., et al. Nutcracker syndrome: A case of exertional hematuria. *Med J Armed Forces India*. 2024. 80 (1): 363–365. DOI: 10.1016/j.mjafi.2022.12.007. PMID: 39734860; PMCID: PMC11670572.
 12. Dönmez Y.N., Koksoy A.Y., Bako D., et al. Autonomic disturbances in children with nutcracker syndrome: A case-control study. *Indian Pediatrics*. 2024. 61 (12): 1114–1118. PMID: 39267275.
 13. Иванов С.Н., Петров К.В., Сидорова М.И. Эндovasкулярные методы лечения синдрома щелкунчика: immediate и long-term результаты. *Анналы хирургии*. 2023. 88 (2): 45–52. DOI: 10.24412/0000-0000-2023-2-45-52.
 14. Никогосян М.М., Аракелян В.С., Гамзаев Н.Р., Папиташвили В.Г. Анатомо-физиологические особенности пациентов с синдромом Щелкунчика в аспекте сочетанной инструментальной диагностики. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2023. 24 (S6): 45–50.
 15. Никогосян М.М., Аракелян В.С., Гамзаев Н.Р., Папиташвили В.Г. Анатомо-физиологические особенности пациентов с синдромом Щелкунчика в аспекте сочетанной инструментальной диагностики. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2023. 24: 6.
 16. Клименко П.Ю. Вопрос диагностики: "Щелкунчик" – феномен или синдром. *Флагман науки*. 2024. 1 (12): 120–121
 17. Багатурия Г.О., Куценко В.П., Клименко П.Ю. "Щелкунчик" – феномен или синдром? *Forcipe*. 2023. 6 (3): 11–12
 18. Марцева Е.М., Близнякова Д.С. Вариативность клинической картины синдрома Щелкунчика. В: Научно-практическая подготовка ординаторов – основа здоровья населения: Материалы II Всероссийского конгресса ординаторов медицинских вузов. Санкт-Петербург; 2024: 16–17.

References:

1. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *FLEBOLOGIYA*. 2018. 3: 146–240. DOI: 10.17116/flebo20187031146. In Russian.
2. Movchan E.A., Manakova Ya.L., Galkina E.A., Telegina T.A. Nutcracker syndrome in nephrological practice. *Clinical nephrology*. 2019. 2: 44–48. DOI: 10.18565/nephrology.2019; 2: 44-48. In Russian.
3. Mathur S.B., Khan A.M. Concerns Regarding the Study Design in Assessing Autonomic Dysfunction in Nutcracker Syndrome. *Indian Pediatrics*. 2025. 62 (1): 81. DOI: 10.1007/s13312-025-3364-8. PMID: 39754438.

4. Kim S.H. The role of Doppler ultrasonography in the detection and management of nutcracker syndrome. *Ultrasonography*. 2025. 44 (1): 31–41. DOI: 10.14366/usg.24168. PMID: 39710849; PMCID: PMC11717685.
5. Ali S.S., Waqar S.H., Shah S.A., et al. Superior mesenteric artery syndrome coupled with renal nutcracker syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2024. 36 (1): 220–224. DOI: 10.55519/JAMC-01-12540. PMID: 39585290.
6. Wang F., Li X., Liu R., et al. Coexisting nutcracker phenomenon and refractory hypertension in a patient with IgA nephropathy: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2024. 12 (11): 9542. DOI: 10.1002/ccr3.9542. PMID: 39540002; PMCID: PMC11559268.
7. Nadeem A., Haroon Ahmed M., Ilyas T., et al. An incidental finding of posterior nutcracker syndrome: A case report. *Cureus*. 2024. 16 (10): 71205. DOI: 10.7759/cureus.71205. PMID: 39525225; PMCID: PMC11549901.
8. Bagaturia G.O., Kutsenko V.P., Klimenko P.Yu. "The Nutcracker" – Phenomenon or Syndrome? *FORCIPE*. 2023. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/schelkunchik-fenomen-ili-sindrom>. In Russian.
9. Nikogosyan M.M., Arakelian V.S., Gamzaev N.R., et al. Vasorenal arterial hypertension in aorto-mesenteric compression syndrome of the left renal vein (Nutcracker syndrome). In: XXVIII All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons: Abstracts of Reports. Moscow: Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. 2022: 63. In Russian.
10. Orlova Ya. A., Kaprin A. D. Nutcracker syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2022. 15 (4): 312–321. DOI: 10.17116/kardio202215041312.
11. Sangha S.S., Saini B., Jha A., et al. Nutcracker syndrome: A case of exertional hematuria. *Med J Armed Forces India*. 2024. 80 (1): 363–365. DOI: 10.1016/j.mjafi.2022.12.007. PMID: 39734860; PMCID: PMC11670572.
12. Dönmez Y.N., Koksoy A.Y., Bako D., et al. Autonomic disturbances in children with nutcracker syndrome: A case-control study. *Indian Pediatrics*. 2024. 61 (12): 1114–1118. PMID: 39267275.
13. Ivanov S.N., Petrov K.V., Sidorova M.I. Endovascular treatment of nutcracker syndrome: immediate and long-term results. *Annals of Surgery*. 2023. 88 (2): 45–52. DOI: 10.24412/0000-0000-2023-2-45-52. In Russian.
14. Nikogosyan M.M., Arakelyan V.S., Gamzaev N.R., Papitashvili V.G. Anatomical and physiological characteristics of patients with Nutcracker syndrome in terms of combined instrumental diagnostics. *Bulletin of the A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Cardiovascular diseases*. 2023. 24 (S6): 45–50. In Russian.
15. Nikogosyan M.M., Arakelyan V.S., Gamzaev N.R., Papitashvili V.G. Anatomical and physiological characteristics of patients with Nutcracker syndrome in terms of combined instrumental diagnostics // *Bulletin of the A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Cardiovascular diseases*. 2023. 24: 6. In Russian.
16. Klimenko P.Y. Diagnostic issue: "The Nutcracker" – a phenomenon or a syndrome. *Science flagship*. 2024. 1(12): 120–121. In Russian.
17. Bagaturia G.O., Kutsenko V.P., Klimenko P.Y. "The Nutcracker" – a phenomenon or a syndrome? *Forcipe*. 2023. 6 (3): 11–12. In Russian.
18. Martseva E.M., Bliznyakova D.S. Variability of the clinical picture of the Nutcracker syndrome. In: *Scientific and practical training of residents – the basis of public health: Proceedings of the II All-Russian Congress of Residents of Medical Universities*. St. Petersburg; 2024: 16–17. In Russian.

Сведения об авторах:

1. **Моторина Татьяна Сергеевна**, Ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: tatyana11929@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-0761-2672, SPIN-код: 4931-6653;
2. **Белозерцева Людмила Владимировна**, главный внештатный ревматолог, заведующая ревматологическим отделением, e-mail: revmakkb@mail.ru;

3. **Фёдорова Алёна Петровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: al.fedorova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9861-5510, SPIN-код: 8581-2060;
4. **Костроченко Людмила Михайловна**, врач-ревматолог, e-mail: revmakkb@mail.ru;
5. **Иванов Дмитрий Петрович**, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, e-mail: dpivanov@me.com, ORCID ID: 0009-0002-4526-9778, SPIN-код: 9719-0820;
6. **Горбунов Виктор Викторович**, врач-ревматолог, e-mail: revmakkb@mail.ru;
7. **Онтеева Наталья Фёдоровна**, врач-ревматолог, e-mail: revmakkb@mail.ru.

Author information:

1. **Motorina T.S.**, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: tatyana11929@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-0761-2672, SPIN-код: 4931-6653;
2. **Belozertseva L.V.**, Chief Rheumatologist, Head of the Rheumatology Department, e-mail: revmakkb@mail.ru;
3. **Fyodorova A.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: al.fyodorova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9861-5510, SPIN-код: 8581-2060;
4. **Kostrochenko L.M.**, rheumatologist, e-mail: revmakkb@mail.ru;
5. **Ivanov D.P.**, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, e-mail: dpivanov@me.com, ORCID ID: 0009-0002-4526-9778, SPIN-код: 9719-0820;
6. **Gorbunov V.V.**, rheumatologist, e-mail: revmakkb@mail.ru;
7. **Ontoeva N.F.**, rheumatologist, e-mail: revmakkb@mail.ru.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

^{1,2}Шилин Д.С., ²Новикова А.А., ³Ярославцева Н.А.,³Антипьева А.А., ^{1,2}Шаповалов К.Г.**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ПРИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ КАТИНОНАМИ**¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», 672039, Россия, г. Чита, ул. Ленина, д. 8;³ГУЗ «Забайкальское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»,
672038, Россия, г. Чита, ул. Матвеева, 64**Аннотация**

Обоснование/Актуальность: представлен обзор литературы с клиническим примером отравления смесью психотропных веществ, таких как: 4-хлорметкатинон (клефедрон), альфа-пирролидиновалерофенон (производное наркотического средства N-метилэфедрон), тетрагидроканнабинол.

Ключевые слова: отравление, 4-хлорметкатинон, альфа-пирролидиновалерофенон, токсикология, тетрагидроканнабинол

^{1,2}Shilin D.S., ²Novikova A.A., ³Yaroslavtseva N. A., ³Antipyeva A.A., ^{1,2}Shapovalov K.G.**CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS DUE TO ABUSE OF SYNTHETIC CATHINONES**¹Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;²City Clinical Hospital No 1, 8 Lenina St., Chita, Russia, 672039;³State Healthcare Institution «Transbaikal Regional Bureau of Forensic Medical Examination»,
64 Matveeva St., Chita, Russia, 672038**Annotation.**

Justification/Relevance: a review of the literature is presented with a clinical example of poisoning with a mixture of psychotropic substances such as: 4-chloromethcathinone (clephedrone), alpha-pyrrolidinovalerophenone (a derivative of the narcotic drug N-methylephedrone), tetrahydrocannabinol.

Keywords: poisoning, 4-chloromethcathinone, alpha-pyrrolidinovalerophenone, toxicology, tetrahydrocannabinol

Актуальность.

Синтетические катиноны являются аналогами растения Chatha Edulis (Khat), которое используется из-за его психостимулирующего эффекта [1]. Синтетические катиноны усиливают передачу моноаминов [2]. Это приводит к повышению внутрисинаптического уровня дофамина, серотонина и норадреналина либо путем ингибирования обратного захвата, либо путем усиления высвобождения моноаминов [2]. По своей структуре они напоминают метамфетамин [3]. Первоначально синтетические катиноны включали 3,4-метилendioксипировалерон (MDPV), 4-метилметкатинон (мефедрон; 4-ММС) и 3,4-метилendioксиметкатинон (метилон; MDMC) [3]. В последние годы химическая структура была изменена, чтобы избежать юридического преследования, в результате чего появилось по меньшей мере 156 различных типов синтетических катинонов [4]. В 2016 году пятью наиболее часто изымаемыми катинонами в Европе были альфа-пирролидинопентиофенон (α-PVP), 4-хлорметкатинон (4-СМС), 3-хлорметкатинон (3-СМС), 4-ММС и 3-метилметкатинон (3-ММС) [4].

α-PVP (α-pyrrolidinovalerophenone) — это широко распространенный и легкодоступный особый тип синтетического катинона с мощным кокаиноподобным стимулирующим эффектом. α-PVP подвергается обширному метаболизму различными путями, и сам α-PVP или его метаболиты β-гидрокси-α-PVP и лактам α-PVP представляют собой основные цели для токсикологического

анализа в моче [5]. Физические проявления варьируются от тахикардии, гипертонии, аритмий, гипертермии, потливости, рабдомиолиза и судорог до таких серьезных, как инсульт, отек мозга, кардиореспираторный коллапс, инфаркт миокарда и смерть. Поведенческие эффекты включают панические атаки, беспокойство, возбуждение, тяжелую паранойю, галлюцинации, психоз, суицидальные мысли, членовредительство и агрессивное, жестокое и саморазрушительное поведение [6].

Соединение 4-СМС (Клефедрон) является фенилалкиламином, относящимся к синтетическим производным группы катинонов. Представляет собой хлор-производное меткатинона. Клефедрон оказывает действия, отчасти сходные с действием метилендиоксиметамфетамина (МДМА), например такие как нарушение сна, зрительные и слуховые галлюцинации, зуд, агрессивность и капризность. По описаниям некоторых потребителей, клефедрон вызывает потерю памяти и ужасающие галлюцинации в виде «теневых существ». Также он имеет выраженный нейротоксический эффект, который обусловлен наличием атома хлора в структуре. Его злоупотребление приводит к серьезным последствиям, связанным с расстройствами психики [7].

Из-за меняющихся фармакодинамических профилей многие клинические эффекты синтетических катинонов неизвестны, хотя сообщалось о сердечно-сосудистых, неврологических и психопатологических симптомах, включая тахикардию, гипертермию, бессонницу, возбуждение, галлюцинации, бред и спутанность сознания [3]. Поскольку использование катинонов было предложено в качестве фактора риска острого коронарного синдрома, можно ожидать, что синтетические катиноны также вызывают сердечно-сосудистые осложнения [3]. С ростом популярности этих новых дизайнерских препаратов и изменчивостью фармакодинамических профилей врачи сталкиваются с проблемой распознавания и лечения их побочных эффектов [3, 8].

Популярность мефедрона как наркотика для вечеринок объясняется его психостимулирующим и энтактогенным эффектами. Препарат усиливает чувства возбуждения, эйфории, эмпатии, желание говорить, повышает либидо, концентрацию и бдительность, одновременно вызывая общее чувство повышенной стимуляции. Субъективные эффекты длятся около часа (в зависимости от дозы) и подчеркивают популярность препарата в клубах или на вечеринках среди молодежи [9]. Злоупотребление мефедроном в России начало расти в 2017 году. Тогда из-за проблем с поставками импортных наркотиков в стране развернулось масштабное производство синтетических веществ.

Проблема распространения мефедрона существует повсеместно, по данным зарубежной литературы, с 2010 года были описаны в общей сложности 97 смертельных случаев и 57 случаев нелетальной интоксикации. Типичными субъектами были молодые мужчины с сопутствующим употреблением других наркотиков (психостимуляторов, каннабиса, алкоголя и других психоактивных веществ). Средняя концентрация мефедрона в крови в случаях со смертельным исходом составляла 2 663 нг/мл (диапазон 51–22 000 нг/мл), в случаях без смертельного исхода — 166 нг/мл (диапазон 13–412 нг/мл) [10,11].

Кардиотоксические эффекты синтетических катинонов остаются в значительной степени неизвестными. Однако из-за большого выброса дофамина такие пациенты часто страдали артериальной гипертензией и тахикардией.

Ранее был выявлен случай: 28-летний мужчина, который жаловался на боль в груди и спутанность сознания, был найден дезориентированным и с двигательным беспокойством. В анамнезе – гемофилия А, от которой он принимал эмицизумаб. Электрокардиограмма при поступлении показала синусовый ритм 90 ударов в минуту с депрессией ST в V3–V5. Далее была проведена коронарография, однако постановка стента не потребовалась. На следующий день у него не было никаких симптомов. Быстрое ультразвуковое исследование показало нормальную функцию левого и правого желудочков. Нарушения реполяризации на ЭКГ сохранялись при выписке. Расширенный токсикологический анализ крови выявил мефедрон (4-methylmethcathinone) [3, 12].

Другой случай: 49-летний мужчина был найден без сознания. Основные реанимационные мероприятия были начаты без промедления. Быстрый просмотр ритма показал фибрилляцию желудочков, по поводу чего ему дважды последовательно провели дефибрилляцию, после чего

спонтанное кровообращение восстановилось без дополнительных лекарств. Расширенный токсикологический скрининг в сыворотке выявил наличие мефедрона (4-methylmethcathinone) [3, 13].

В метатанализ было включено 222 случая моноинтоксикаций с кардиотоксичностью, в основном с участием 3-метилметкатинона (63%). Многократно сообщалось о тахикардии, гипертонии, сердцебиении и боли в груди. Частые осложнения включали остановку сердца у 28, желудочковую тахикардию – у 4, наджелудочковую тахикардию – у 1, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST – у 2, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – у 2, кардиомиопатию – у 1 и миокардит – у 2. Всего было идентифицировано десять различных осложнений, связанных с приемом синтетических катинонов [3, 12].

Масштабное исследование проводилось с 5 октября 2018 года по 15 февраля 2019 года в зоне Гураре, на юге Эфиопии. Всего было отобрано 1 200 взрослых (600 злоупотребляющих растением ката (содержащим различные катиноны) и 600 не употребляющих) в возрасте 18–65 лет. В результате хроническое жевание ката и мужской пол были связаны с повышенным систолическим и диастолическим артериальным давлением [13].

При оценке распространенности и значимости жевания ката у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) было исследовано 8 176 пациентов с ОКС из 6 соседних стран Ближнего Востока. Из 8 176 пациентов исследования 934 (11,4%) были любителями ката. В этой большой когорте пациентов с ОКС жевание ката было распространено и связано с повышенным риском инсульта и смерти. После корректировки исходных переменных жевание ката стало независимым фактором риска внутрибольничной смертности (коэффициент шансов 1,9; 95% доверительный интервал 1,3–2,7; $P < 0,001$) и инсульта (коэффициент шансов 2,7; 95% доверительный интервал 1,3–5,9; $P = 0,01$) [14, 15].

Клиническое наблюдение

Мужчина, 29 лет, рост 175, вес 80 килограмм, доставлен бригадой скорой медицинской помощи без сопровождающих. Со слов сотрудников бригады, последнее время злоупотреблял алкоголем и принимал неизвестные наркотические вещества, сегодня заметил ухудшение самочувствия, упал, после чего появилось нарушение сознания, была вызвана бригада скорой медицинской помощи.

На этапе скорой медицинской помощи была проведена интубация трахеи, транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении в ОРИТ: вербальному контакту недоступен в связи с утратой сознания, проведением инвазивной ИВЛ, медикаментозным сном. Состояние тяжелое. Оценка сознания: RASS – 4 балла. Дыхание протезировано, проводится инвазивная ИВЛ аппаратом «Neumovent» в режиме CMV, параметры вентиляции: V_t – 480 мл, PEEP – 4 см вод. ст., P_{aw} – 20 см вод. ст., МОД – 7,5 л/минуту. ЧД/ф (/мин.) – 16. SpO_2 (%) – 96. FiO_2 (%) – 50. Индекс оксигенации (SpO_2/FiO_2) 192. Аускультативно: дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. На мониторе регистрируется синусовый ритм. ЧСС – 70 уд/мин. Артериальное давление – 112/70 мм рт. ст.

При поступлении выполнена компьютерная томография головы: в височно-теменных долях справа определяется участок геморрагического пропитывания, размерами $68 \times 37 \times 52$ мм, $V = 65$. В боковых, III, IV желудочках определяется кровь. Срединные структуры смещены влево до 10 мм. Извилины и борозды слева сглажены. Селлярная область не изменена. Заключение: геморрагический инсульт справа с прорывом в желудочки мозга. Компьютерная томография представлена на рис. 1.



Рис. 1. Компьютерная томография

После осмотра нейрохирурга был выставлен диагноз: геморрагический инсульт по типу паренхиматозно-вентрикулярного кровоизлияния с формированием внутримозговой гематомы в правой теменно-височной области, размером $68 \times 37 \times 52$ мм, $V = 65$ мл, с прорывом крови в желудочки мозга от 30.03.2025. Выраженный общемозговой синдром. Тетраплегия. NIHSS – 29 балла. Renkin – 5 баллов. Rivermead mobility index – 1 балл. HUNT-HESS – 3 балла. Осложнение заболевания: отек головного мозга, дислокационный синдром.

Также были взяты общеклинические анализы крови, с учетом анамнеза выполнено химико-токсическое исследование крови и мочи. По результатам исследования привлекло внимание наличие лейкоцитоза $27,25 \times 10^9/\text{л}$.

Лечение – согласно клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации, «Геморрагический инсульт».

На следующие сутки были получены результаты химико-токсического исследования крови и мочи. В крови обнаружены следующие вещества: 4-хлорметкатион (клефедрон), альфа-пирролидиновалерофенон (производное наркотического средства N-метилэфедрон), тетрагидроканнабинол, парацетамол, фенирамин, нафазолин.

В течение следующих 6 дней пациенту проводилась инвазивная вентиляция легких, на 2 сутки была снижена седация для оценки сознания: оценка по ШКГ – 3 балла. На 3 сутки было зафиксировано снижение уровня гемодинамики, далее состояние оценивалось как крайней степени тяжести. количество баллов по шкале SOFA достигло 11 баллов. Пациент скончался на 6 сутки с момента госпитализации.

Описание макропрепарата при аутопсии. Головной мозг полностью помещен в 5% раствор формалина для фиксации. Исследование головного мозга производилось после 6 дней фиксации в 5% растворе формалина. Мягкие мозговые оболочки несколько утолщены, с резко инъецированными, полнокровными сосудами. Под мягкими мозговыми оболочками по конвекситальной поверхности левой теменно-затылочной доли, правой лобно-теменной доли имеются очагово-диффузные кровоизлияния коричневатого-красного цвета, неравномерно заполняющие борозды размерами

7,0 × 5,0 см и 8,0 × 6,0 см соответственно, толщиной до 0,3 см. Сосуды артериального круга большого мозга на разрезе полностью обтурированы тромбами. Полости обоих боковых желудочков расширены, в переднем роге левого бокового желудочка ткань головного мозга размягчена на участке 5,0 × 3,0 × 3,0 см, с кровоизлиянием в окружности тёмно-красного цвета и свертком темной крови массой 10 г; в боковом и заднем рогах правого бокового желудочка имеется сверток темной крови массой 72 г, в окружности ткань размягчена, на участке размерами 9,0 × 5,5 × 3,0 см с кровоизлияниями темно-красного цвета, с тромбами.

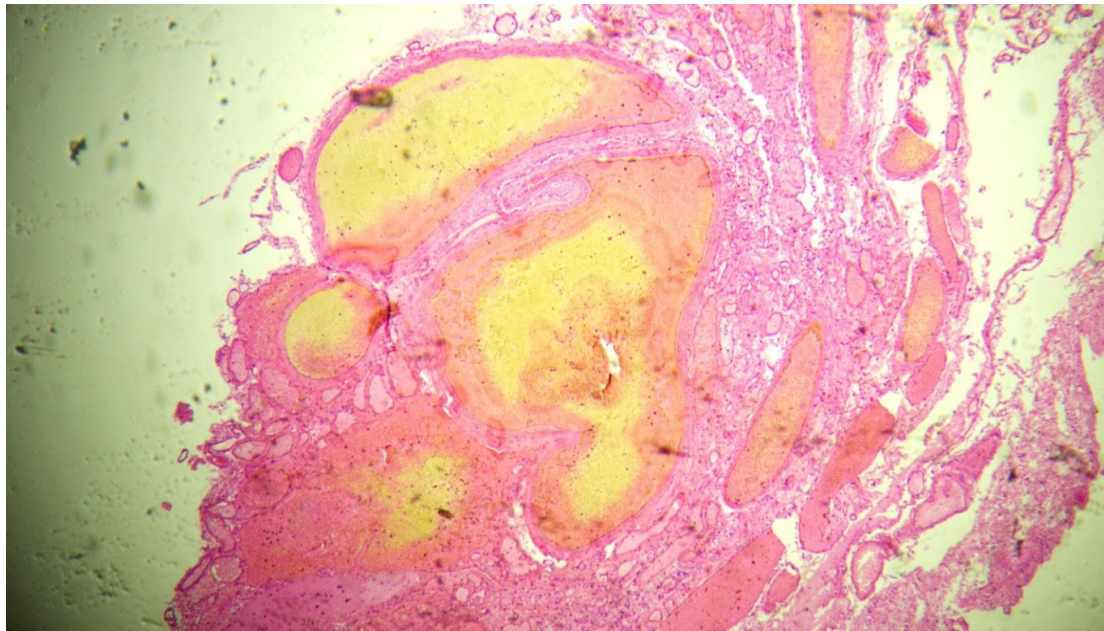


Рис. 2

При микроскопическом исследовании на рис 2: Отмечается скопление атипичных расширенных с упрощенным строением стенок артериальных и венозных сосудов, бессистемно расположенных, скопление сосудов типа тонкостенных капилляроподобных структур. В просвете сосудов – эритроцитарные тромбы.

На рис. 3 отмечается скопление атипичных расширенных с упрощенным строением стенок артериальных и венозных сосудов, бессистемно расположенных, ветвистых, извитых, между которыми местами лежит ткань мозга. Полнокровие сосудов.

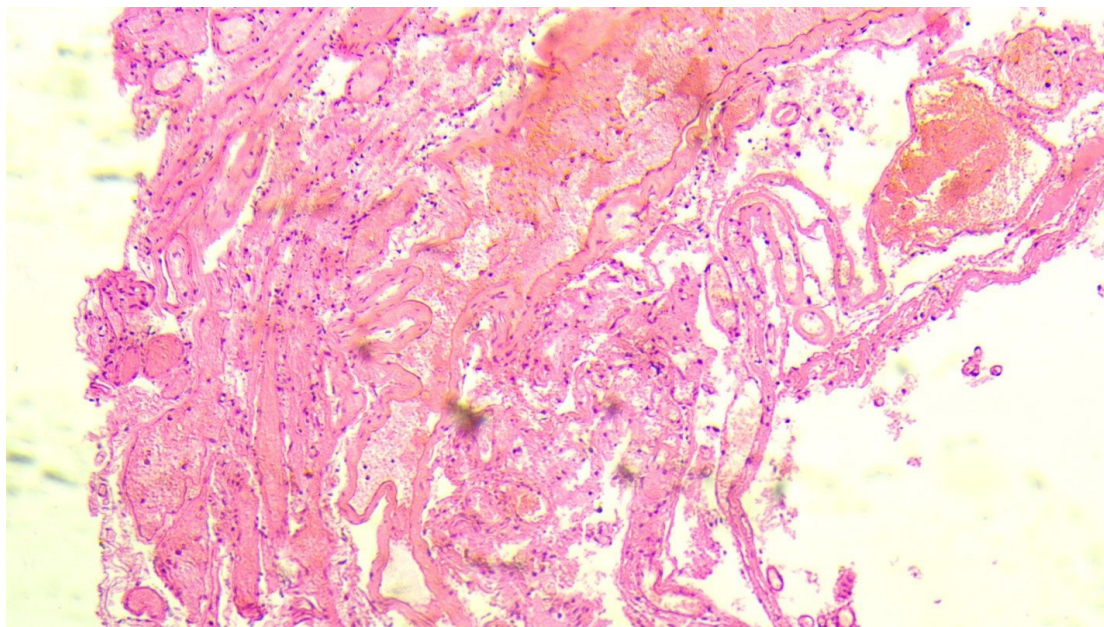


Рис. 3

Обсуждение

В представленном клиническом случае провоцирующим фактором развития обширного геморрагического инсульта являлся прием наркотических веществ. На территории Забайкальского края наблюдается неблагоприятная обстановка с распространением наркотических веществ [16,17], алкоголизацией и бытовыми отравлениями суррогатами алкоголя [18]. На первом месте в структуре отравлений психоактивными веществами в Забайкалье традиционно расположены наркотики каннабисной группы (64,8 % в 2018 году, 46,9 % в 2019 году, 48 % в 2020 году) [19].

В крови пациента обнаружили смесь психоактивных веществ, взаимодействие которых плохо изучено, и их фармакология и токсическое влияние могут иметь непредсказуемый характер.

Относительно "новым" химическим веществом в Забайкальском крае является найденный в крови Клефедрон, его упоминания в средствах массовой информации датированы 2024 годом. Клефедрон или 4-хлорметкатинон относительно менее распространен, чем мефедрон. По данным литературы, в США в период с июня 2014 года по октябрь 2016 года был проанализирован 1 471 образец, 397 из которых содержали катиноны. Клефедрон был обнаружен в 29 образцах [19]. Многие авторы отмечают, что новый катинон токсичнее, а высвобождение дофамина происходит быстрее, чем у его аналогов [20].

Таким образом, отравления катинонами представляют нарастающую проблему современного здравоохранения. Знание особенностей патогенеза и клинических проявлений данного вида отравлений будет способствовать совершенствованию диагностики и улучшению исходов лечения.

Сведения о вкладе авторов.

Шилин Д.С. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Новикова А.А. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Ярославцева Н.А. – 10% (сбор и анализ судебно-медицинских данных, проведение лабораторных исследований, интерпретация результатов).

Антипьева А.А. – 10% (сбор и анализ судебно-медицинских данных, проведение лабораторных исследований, интерпретация результатов).

Шаповалов К.Г. – 30% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансирования.

Информация о соответствии статьи научной дисциплине.

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

3.3.4. – Токсикология.

3.3.5. – Судебная медицина.

Список литературы:

1. Silva B. et al. Khat, a cultural chewing drug: a toxicokinetic and toxicodynamic summary. *Toxins*. 2022. Т. 14. №. 2. С. 71.
2. Simmons S.J. et al. DARK classics in chemical neuroscience: cathinone-derived psychostimulants. *ACS chemical neuroscience*. 2018. Т. 9. №. 10. С. 2379–2394.
3. Groenewegen K.L. et al. Cardiotoxicity After Synthetic Cathinone Use; Two Cases, A Case Series and Scoping Review. *Cardiovascular Toxicology*. 2024. Т. 24. №. 3. С. 209–224.
4. Manthey J. et al. Public health monitoring of cannabis use in Europe: prevalence of use, cannabis potency, and treatment rates. *The Lancet Regional Health–Europe*. 2021. Т. 10.
5. Nóbrega L., Dinis-Oliveira R. J. The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug metabolism reviews*. 2018. Т. 50. №. 2. С. 125–139.

6. Ross E.A. et al. Psychoactive “bath salts” intoxication with methylenedioxypropylone. The American journal of medicine. 2012. Т. 125. №. 9. С. 854–858.
7. Юрченко Р.А., Юрченко Л.В. и соавт. Последние тенденции в сфере идентификации психоактивных веществ. Выпуск 49 Январь 2024 (<https://aipsin.com/journal/56/>). Электронное издание WEB Аипсин (<https://aipsin.com>).
8. Nugteren-van Lonkhuyzen J. J. et al. 3-Methylmethcathinone (3-MMC) poisonings: acute clinical toxicity and time trend between 2013 and 2021 in the Netherlands. Annals of emergency medicine. 2022. Т. 80. №. 3. С. 203–212.
9. Mead J., Parrott A. Mephedrone and MDMA: a comparative review. Brain research. 2020. Т. 1735. С. 146740.
10. Papaseit E. et al. Mephedrone concentrations in cases of clinical intoxication. Current pharmaceutical design. 2017. Т. 23. №. 36. С. 5511–5522.
11. Angoa-Pérez M., Anneken J.H., Kuhn D.M. Neurotoxicology of synthetic cathinone analogs. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS) The Science Behind the Headlines. 2017. С. 209–230.
12. Groenewegen K.L. et al. Cardiotoxicity After Synthetic Cathinone Use; Two Cases, A Case Series and Scoping Review. Cardiovascular Toxicology. 2024. Т. 24. №. 3. С. 209–224.
13. Geta T.G. et al. Association of chronic khat chewing with blood pressure and predictors of hypertension among adults in Gurage Zone, Southern Ethiopia: a comparative study. Integrated blood pressure control. 2019. С. 33–42.
14. Tian M. et al. Fatal methanol poisoning with different clinical and autopsy findings: Case report and literature review. Legal Medicine. 2022. Т. 54. С. 101995.
15. Ali W.M. et al. Association of khat chewing with increased risk of stroke and death in patients presenting with acute coronary syndrome. Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2010. Т. 85. №. 11. С. 974–980.
16. Бочкарёва Т.К. Номенклатура наркотических средств и психотропных веществ, выявленных при подтверждающих химико-токсикологических исследованиях в 2017–2019 годах в ГАУЗ "Забайкальский Краевой Наркологический Диспансер". Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях. 2020. С. 21–23.
17. Шилин Д.С., Шильников С.А., Бушина Е.Р. и соавт. Отравление метиловым спиртом. Забайкальский медицинский вестник. 2025; (1): 237–244. Available from: https://doi.org/10.52485/19986173_2025_1_237.
18. Grifell M. et al. Patterns of use and toxicity of new para-halogenated substituted cathinones: 4-CMC (clephedrone), 4-CEC (4-chloroethcathinone) and 4-BMC (brephedrone). Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2017. Т. 32. №. 3. С. e2621.
19. Patocka J. et al. Flakka: new dangerous synthetic cathinone on the drug scene. International journal of molecular sciences. 2020. Т. 21. №. 21. С. 81–85.

References

1. Silva B. et al. Khat, a cultural chewing drug: a toxicokinetic and toxicodynamic summary. Toxins. 2022. Т. 14. №. 2. С. 71.
2. Simmons S.J. et al. DARK classics in chemical neuroscience: cathinone-derived psychostimulants. ACS chemical neuroscience. 2018. Т. 9. №. 10. С. 2379–2394.
3. Groenewegen K.L. et al. Cardiotoxicity After Synthetic Cathinone Use; Two Cases, A Case Series and Scoping Review. Cardiovascular Toxicology. 2024. Т. 24. №. 3. С. 209–224.
4. Manthey J. et al. Public health monitoring of cannabis use in Europe: prevalence of use, cannabis potency, and treatment rates. The Lancet Regional Health–Europe. 2021. Т. 10.
5. Nóbrega L., Dinis-Oliveira R.J. The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. Drug metabolism reviews. 2018. Т. 50. №. 2. С. 125–139.
6. Ross E. A. et al. Psychoactive “bath salts” intoxication with methylenedioxypropylone. The American journal of medicine. 2012. Т. 125. №. 9. С. 854–858.

7. Yurchenko R.A., Yurchenko L.V., et al. Recent trends in the field of identification of psychoactive substances. Issue 49 January 2024 (<https://aipsin.com/journal/56/>). Electronic edition WEB Aipsin (<https://aipsin.com>). In Russian.
8. Nugteren-van Lonkhuyzen J.J. et al. 3-Methylmethcathinone (3-MMC) poisonings: acute clinical toxicity and time trend between 2013 and 2021 in the Netherlands. Annals of emergency medicine. 2022. T. 80. №. 3. C. 203–212.
9. Mead J., Parrott A. Mephedrone and MDMA: a comparative review. Brain research. 2020. T. 1735. C. 146740.
10. Papaseit E. et al. Mephedrone concentrations in cases of clinical intoxication. Current pharmaceutical design. 2017. T. 23. №. 36. C. 5511–5522.
11. Angoa-Pérez M., Anneken J.H., Kuhn D.M. Neurotoxicology of synthetic cathinone analogs. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS) The Science Behind the Headlines. 2017. C. 209–230.
12. Groenewegen K.L. et al. Cardiotoxicity After Synthetic Cathinone Use; Two Cases, A Case Series and Scoping Review. Cardiovascular Toxicology. 2024. T. 24. №. 3. C. 209–224.
13. Geta T. G. et al. Association of chronic khat chewing with blood pressure and predictors of hypertension among adults in Gurage Zone, Southern Ethiopia: a comparative study. Integrated blood pressure control. 2019. C. 33–42.
14. Tian M. et al. Fatal methanol poisoning with different clinical and autopsy findings: Case report and literature review. Legal Medicine. 2022. T. 54. C. 101995.
15. Ali W. M. et al. Association of khat chewing with increased risk of stroke and death in patients presenting with acute coronary syndrome. Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2010. T. 85. №. 11. C. 974–980.
16. Bochkareva T.K. Nomenklatura narkoticheskikh sredstv i psikhotropnykh veshchestv, vyyavlenykh pri podtverzhdayushchikh khimiko-toksikologicheskikh issledovaniyakh v 2017-2019 godakh v GAUZ "Zabaykal'skiy Kraevoy Narkologicheskoy Dispanser". Aktual'nye problemy psikhiiatrii i narkologii v sovremennykh usloviyakh. 2020. S. 21–23. In Russian.
17. Shilin D.S., Shil'nikov S.A., Bushina E.R. et al. Otravlenie metilovym spirtom. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2025; (1): 237–244. Available from: https://doi.org/10.52485/19986173_2025_1_23 7. In Russian.
18. Grifell M. et al. Patterns of use and toxicity of new para-halogenated substituted cathinones: 4-CMC (clephedrone), 4-CEC (4-chloroethcathinone) and 4-BMC (brephedrone). Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2017. T. 32. №. 3. C. e2621.
19. Patocka J. et al. Flakka: new dangerous synthetic cathinone on the drug scene. International journal of molecular sciences. 2020. T. 21. №. 21. C. 81–85.

Сведения об авторах:

1. **Шилин Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: Untara100@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4665-1960, SPIN-код РИНЦ: 9520-5175;
2. **Новикова Анна Анатольевна**, студентка 4 курса лечебного факультета, e-mail: annanovikova84420@gmail.com;
3. **Ярославцева Надежда Александровна**, врач судебно-медицинский экспертизы отделения судебно-медицинской экспертизы трупов, e-mail: ntaldykina87@mail.ru;
4. **Антипова Александра Андреевна**, врач судебно-медицинской экспертизы, первой квалификационной категории, заведующая отделением судебно-медицинской экспертизы трупов, e-mail: lexander86@rambler.ru;
5. **Шаповалов Константин Геннадьевич**, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, SPIN-код РИНЦ: 6086-5984.

Author information:

1. **Shilin D.S.**, Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, e-mail: Untara100@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4665-1960, SPIN-код РИНЦ: 9520-5175;
2. **Novikova A.A.**, 4th year student of the Faculty of Medicine, e-mail: annanovikova84420@gmail.com;
3. **Yaroslavtseva N.A.**, Forensic physician of the Department of Forensic Medical Examination of Corpses, e-mail: ntaldykina87@mail.ru;
4. **Antipyeva A.A.**, Forensic physician, first qualification category, Head of the Department of Forensic Medical Examination of Corpses of the State Medical Institution, e-mail: lexander86@rambler.ru;
5. **Shapovalov K.G.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, SPIN-код РИНЦ: 6086-5984.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**Бабинский В.В., Гринь Н.О., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.**

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА.....3

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Головин С.Н.,**Шебеко С.К., Ермаков А.М., Родькин С.В., Кириченко Е.Ю.**

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС.....13

Емельянов Р.С., Шаповалов К.Г., Михайличенко М.И.

НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ НЕПРЕДНАМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ...26

Кондратьев В.В., Апанасевич В.И., Старцев С.С., Шатохин В.Ю., Усольцева И.С., Суняйкин А.Б.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫХ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ И ОТКРЫТЫХ ЛОБЭКТОМИЙ.....34

Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Иванова А.А., Худайназарова К.А., Булатов А.В., Анисимов С.С.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....40

Лузина Е.В., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В., Филиппова А.А., Богатикова Е.В.ВЛИЯНИЕ ПОЛА, ВОЗРАСТА И МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*.....51**Маркелова Е.В., Ермолицкая М.З, Кныш С.В., Чепурнова Н.С., Висягина М.А., Надеждин Г.С.**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРОСНИКА SF-36 HEALTH STATUS SURVEY.....63

Мироманов А.М., Ешидоржиев Д.А., Миронова О.Б., Мироманова Н.А.

ЗНАЧЕНИЕ SNP ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4-589C>T И ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА-308G>A В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОАРТРИТЕ.....73

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ**Тепляшина Е.А.**

РОЛЬ СУКЦИНАТА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.....85

Бошатаев Д.Т., Зотов П.Б.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ОЦЕНОЧНОЙ ШКАЛЫ ПАЛЛИАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ.....96

Варфоломеев А.Е., Романова Е.Н.

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....108

Воробьёва А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Массоров В.В. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....	118
Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Шимохина Н.Ю., Тарбеева А.С., Позднякова Д.М., Фукс В.Е. ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	129
Колмаков А.И., Степанов А.Ю., Александрович Ю.С., Эсауленко Е.В., Погорельчук В.В. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПНЕВМОНИЙ, ОСЛОЖНЁННЫХ СЕПСИСОМ.....	143
Михаханов М.М., Смоляков Ю.Н., Нольфин Н.А. МИГРЕНЬ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КОМОРБИДНОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА.....	157
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ	
Каргина А.О., Щербак В.А., Щербак Н.М., Аксенова Т.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМАХ ПИТАНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ.....	170
Моторина Т.С., Белозерцева Л.В., Фёдорова А.П., Костроченко Л.М., Иванов Д.П., Горбунов В.В., Онтеева Н.Ф. СИНДРОМ ЩЕЛКУНЧИКА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ.....	183
Шилин Д.С., Новикова А.А., Ярославцева Н.А., Антипьева А.А., Шаповалов К.Г. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ КАТИНОНАМИ.....	191

Забайкальский медицинский вестник

электронное научное издание

№3 2025

Компьютерная верстка Э.О. Никифорова

Корректор А.Н.Тришкина

Подписано в печать 30.09.2025

Опубликовано 10.10.2025