

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

2
2026



Забайкальский медицинский вестник

ISSN 1998-6173

Электронное научное издание

16+

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий 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; **Богомоллова 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, доцент 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, доцент, 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; **Просяник 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, Information Technologies 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, Associate Professor, 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, Associate Professor, 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_2026_2_3

УДК: 616.831-005.1-036.8

3.1.24. – Неврология.

^{1,2}Барданова Я.Н., ^{1,2}Страмбовская Н.Н.**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1;²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, 670031, Россия, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, д. 12

Цель исследования: выявить клинические и лабораторные предикторы внутрибольничной летальности у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование с участием 230 пациентов с ишемическим инсультом. Оценивали показатели неврологического статуса, сопутствующие заболевания, параметры системы гемостаза, данные антитромботической терапии и групповой принадлежности крови по системе АВО. Прогностическую значимость факторов определяли с использованием ROC-анализа и бинарной логистической регрессии.

Результаты. Наиболее высокая дискриминационная способность в отношении летального исхода выявлена для шкалы NIHSS ($AUC = 0,937$). Независимыми предикторами внутрибольничной летальности являлись повышение уровня фибриногена и отсутствие антиагрегантной и антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе. Фибрилляция предсердий была ассоциирована с летальным исходом в однофакторном анализе. Значимых различий по уровню D-димера не выявлено. Связь групп крови системы АВО с внутрибольничной летальностью не установлена.

Заключение. Полученные данные подтверждают значимость шкалы NIHSS и показателей гемостаза в оценке риска внутрибольничной летальности. Использование клиничко-лабораторных параметров позволяет повысить точность прогностической оценки неблагоприятного исхода в стационаре.

Ключевые слова: ишемический инсульт, внутрибольничная летальность, шкала NIHSS, фибриноген, D-димер, фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия

^{1,2}Bardanova Y.N., ^{1,2}Strambovskaia N.N.**CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE: A RETROSPECTIVE STUDY**¹Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russia, 664003;²Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 12 Pavlov St., Ulan-Ude, Russia, 670031

The aim of the research. To identify clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke and to assess their prognostic value.

Materials and methods. A single-center retrospective study included 230 patients with acute ischemic stroke. Neurological status, comorbid conditions, hemostatic parameters, antithrombotic therapy, and ABO blood group were analyzed. The prognostic value of the studied factors was assessed using ROC analysis and binary logistic regression.

Results. The NIHSS score demonstrated the highest discriminative ability for predicting in-hospital

mortality ($AUC = 0,937$). Independent predictors of in-hospital mortality included elevated fibrinogen levels and absence of antiplatelet and anticoagulant therapy at the prehospital stage. Atrial fibrillation was associated with mortality in univariate analysis. No significant association was observed for D-dimer levels. No association was found between ABO blood group and in-hospital mortality.

Conclusion. The findings confirm the importance of the NIHSS score and hemostatic parameters for assessing the risk of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke. The use of clinical and laboratory indicators may improve the accuracy of early prognostic assessment of adverse in-hospital outcomes.

Keywords: ischemic stroke, in-hospital mortality, NIHSS score, fibrinogen, D-dimer, atrial fibrillation, antithrombotic therapy

Актуальность. Ишемический инсульт остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всём мире [1]. Внутрибольничная летальность при инсульте во многом определяется тяжестью первичного поражения мозга, сопутствующими заболеваниями и системными реакциями организма [2, 3]. Наиболее распространённым инструментом оценки тяжести инсульта и прогнозирования исходов является шкала NIHSS [4, 5]. Прогностическое значение могут иметь и лабораторные маркеры активации гемостаза и воспаления, включая фибриноген и D-димер [6–8]. В последние годы обсуждается также возможная роль генетически детерминированных факторов, включая систему групп крови ABO, связанную с тромботическим риском [9]. Однако данные о её влиянии на исходы ишемического инсульта остаются ограниченными.

Цель исследования: выявить клинические и лабораторные показатели, ассоциированные с внутрибольничной летальностью у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде, и оценить их прогностическую значимость.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование с участием 230 пациентов с ишемическим инсультом, проходивших лечение в региональном сосудистом центре ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко в период с января 2019 г. по декабрь 2023 г. Т. к. исследование носило ретроспективный характер, то заключение локального этического комитета не требовалось. В связи с пропущенными данными отдельные показатели анализировались на подвыборках: сопутствующие заболевания – у 177 пациентов, предикторы летальности – у 151 пациента. Пациенты с отсутствующими значениями ключевых переменных в многофакторный анализ не включались. Всем пациентам при поступлении проводилась клиническая и неврологическая оценка, лабораторное и инструментальное обследование. Диагноз ишемического инсульта устанавливался на основании клинической картины и данных нейровизуализации (компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, наличие ишемического инсульта, подтверждённого методами нейровизуализации. Критерии невключения: геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, а также отсутствие ключевых клинико-лабораторных данных. Основным исходом исследования являлась внутрибольничная летальность, определяемая как смерть пациента, наступившая в период текущей госпитализации. Проанализированы демографические (возраст, пол), антропометрические (индекс массы тела, окружность талии) и клинические показатели при поступлении: тяжесть инсульта по шкале NIHSS, уровень сознания по шкале комы Глазго. Учитывались сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) 2 типа, фибрилляция предсердий (ФП)), сведения о приёме антикоагулянтов, а также групповая принадлежность крови по системе ABO (I–IV) как биологический немодифицируемый фактор. Из лабораторных показателей при поступлении оценивали параметры системы гемостаза, включая фибриноген и D-димер. Статистическая обработка выполнена в IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Нормальность распределения оценивали критериями Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены как $M \pm SD$ или $Me [IQR]$ в зависимости от типа распределения. Сравнение групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни; при сравнении более двух групп применяли критерий

Краскела–Уоллиса. Категориальные данные анализировали с использованием χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% ДИ; силу связи оценивали по V Крамера. Прогностическую значимость показателей определяли методом ROC-анализа (AUC, порог отсечения, чувствительность, специфичность). Независимые предикторы внутрибольничной летальности выявляли с помощью бинарной логистической регрессии с расчётом скорректированных OR и 95% ДИ. В модель включали клинически значимые показатели и переменные, продемонстрировавшие ассоциацию в однофакторном анализе. Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнение пациентов в зависимости от исхода показало отсутствие статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела и окружности талии (табл. 1). У умерших пациентов выявлены более выраженные нарушения неврологического статуса: уровень сознания по шкале комы Глазго был ниже, а оценка по шкале NIHSS при поступлении выше ($p < 0,001$).

Таблица 1.

Исходные клиничко-демографические характеристики пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от внутрибольничной летальности

Показатели	Выжившие (n = 221)	Умершие (n = 9)	p
Возраст, лет Me [IQR]	62,0 [56,0–70,0]	59,0 [58,0–65,0]	0,971*
ИМТ, кг/м² Me [IQR]	27,5 [24,5–30,8]	25,9 [25,1–27,9]	0,496*
Окружность талии	92,0 [82,5–102,0]	90,0 [78,0–95,0]	0,375*
Пол, n (%) женский мужской	108 (48,9%) 113 (51,1%)	3 (33,3%) 6 (66,7%)	0,285**
ШКТ, баллы	15 [15–15]	13 [10–13]	<0,001*
NIHSS при поступлении, баллы	6 [4–8]	17 [12–18]	<0,001*
Группа крови			
1 группа (n=81)	78 (35,3%)	3 (33,3%)	0,320
2 группа (n=70)	65 (29,4%)	5 (55,6%)	
3 группа (n=63)	62 (28,1%)	1 (11,1%)	
4 группа (n=16)	16 (7,2%)	0	
Сопутствующие заболевания и курение			
ФП	17 (10%)	4 (44,4%)	
СД 2 типа	28 (16,5%)	1 (11,1%)	
ГБ	115 (67,6%)	3 (33,3%)	
Курение	48 (28,2%)	3 (33,3%)	

Примечание: * – U-критерий Манна-Уитни, ** – точный критерий Фишера.

Частота летальных исходов увеличивалась по мере возрастания степени тяжести инсульта по NIHSS ($p < 0,001$, рис. 1).

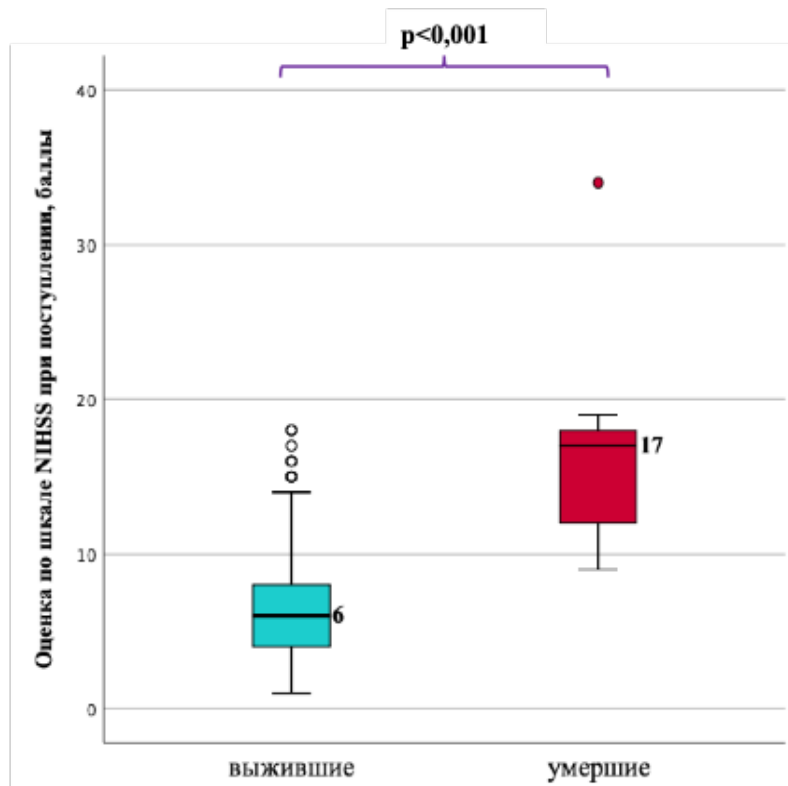


Рис. 1. NIHSS при поступлении в группах выжившие/умершие, баллы

Анализ сопутствующих заболеваний (табл. 2) показал статистически значимую ассоциацию фибрилляции предсердий с внутрибольничной летальностью (OR 7,1; 95% ДИ 1,7–29,0; $p = 0,013$; V Крамера 0,233). Связи артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и курения с исходом не выявлено. Отсутствие приёма дезагрегантов/антикоагулянтов на догоспитальном этапе также было статистически значимо связано с более высокой вероятностью летального исхода (OR 0,128; 95% ДИ 0,025–0,659; $p = 0,010$; V Крамера 0,218).

Таблица 2.

Влияние сопутствующих заболеваний, курения, приема препаратов на летальный исход.

Сопутствующая патология	Частота летального исхода		p^*	Отношение шансов (95% ДИ)	V Крамера
	Нет фактора n (%)	Наличие фактора n (%)			
ФП, n = 21 (на 177 пац)	5 (3,2%)	4 (19,0%)	0,013	7,1 (1,7–29,0)	0,233
СД 2, n = 29 (на 177 пац)	8 (5,4%)	1 (3,4%)	0,549	-	-
ГБ, n = 118 (на 177 пац)	6 (10,2%)	4 (3,4%)	0,068	-	-
Курение, n = 51 (на 177 пац)	3 (5,9%)	5 (4,2%)	0,499	-	-
Отсутствие приема дезагрегантов/ антикоагулянтов на догоспитальном этапе	6 (11,8%)	2 (1,7%)	0,010	0,128 (0,025–0,659)	0,218

При анализе лабораторных показателей у умерших пациентов выявлен более высокий уровень фибриногена при поступлении ($p = 0,007$, рис. 2), тогда как различия по уровню D-димера не достигли статистической значимости ($p = 0,057$). ROC-анализ продемонстрировал высокую дискриминационную способность шкалы NIHSS в отношении внутрибольничной летальности (AUC 0,937; $p < 0,001$, рис. 3). Порог отсечения 9,5 баллов обеспечивал чувствительность 88,9% и

специфичность 81,3%. Для уровня фибриногена AUC составила 0,859 ($p = 0,002$); при установленном пороге чувствительность достигала 85,7%, специфичность — 85,3%.

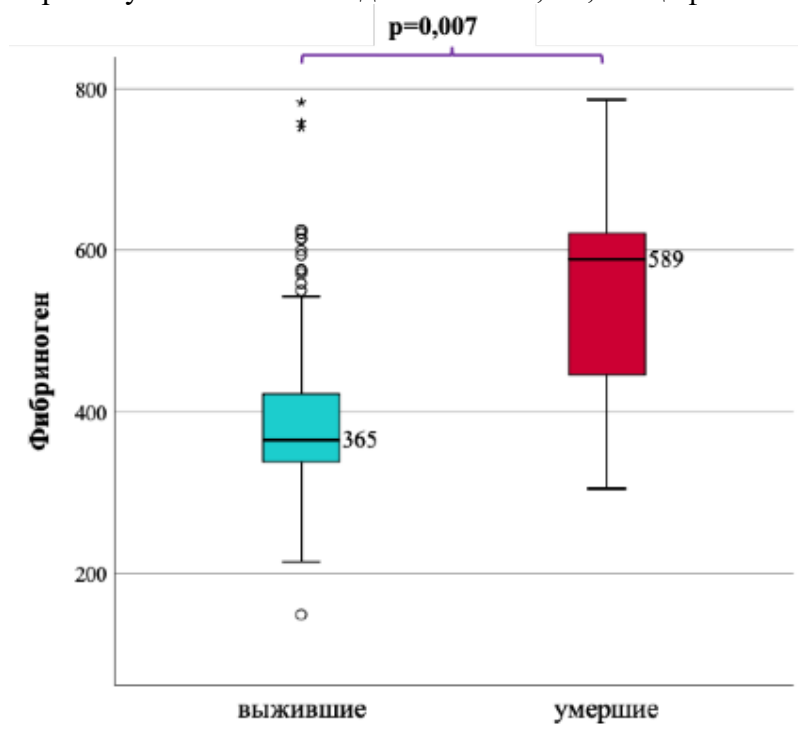


Рис. 2. Уровень фибриногена в группах выжившие/умершие, мг/дл

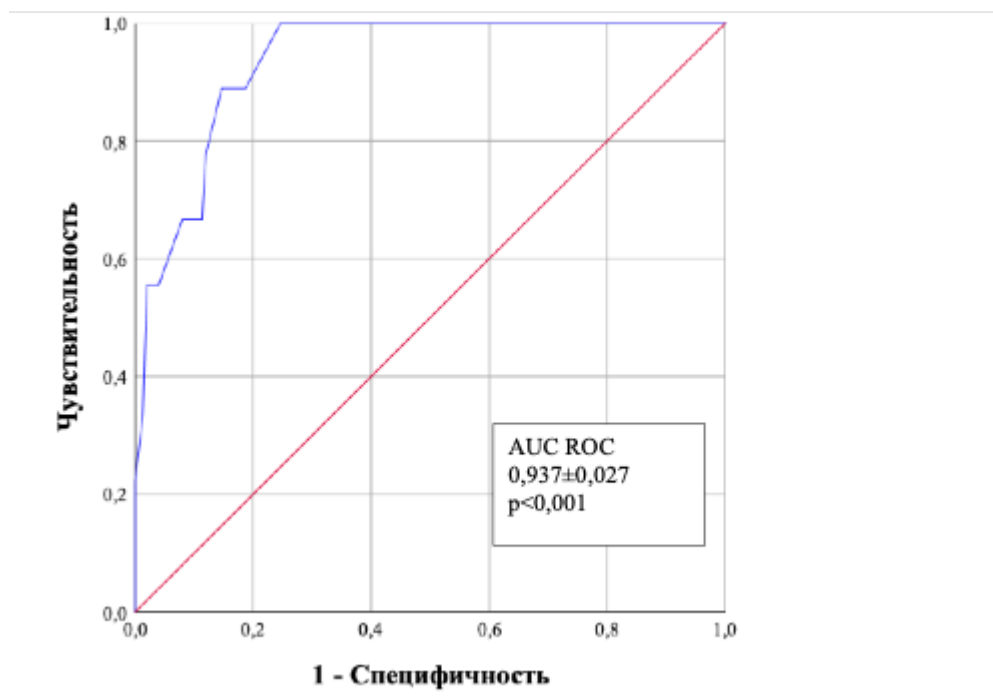


Рис. 3. ROC-анализ оценки по шкале NIHSS в баллах в прогнозировании летального исхода

Прогностическая значимость D-димера статистически не подтверждена. Для выявления независимых предикторов летального исхода выполнен многофакторный анализ с использованием бинарной логистической регрессии. В модель включены показатели, продемонстрировавшие ассоциацию с исходом в однофакторном анализе, а также клинически значимые показатели: фибрилляция предсердий, отсутствие приёма антикоагулянтов, уровни фибриногена и D-димера. В результате независимыми предикторами внутрибольничной летальности стали отсутствие приёма антикоагулянтов (AdjOR 0,145; 95% ДИ 0,120–0,824; $p = 0,025$) и уровень фибриногена (AdjOR 1,024

на 1 г/л; 95% ДИ 1,007–1,042; $p = 0,006$). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$), коэффициент детерминации R^2 Нейджелкерка составил 0,701; чувствительность — 76,7%, специфичность — 100%, общая точность классификации — 97,5% при пороге вероятности 0,5. Дополнительный анализ распределения летальности в зависимости от групповой принадлежности крови по системе ABO статистически значимых различий не выявил ($p = 0,320$).

Обсуждение. Полученные результаты согласуются с данными литературы о роли клинических и лабораторных факторов в прогнозе летальности при ишемическом инсульте. [1–3]. Прогноз летальности при ишемическом инсульте определяется комплексом клинических и лабораторных факторов [10–12]. В проведенном исследовании значение AUC (0,937) отражает высокую прогностическую значимость шкалы NIHSS для оценки риска внутрибольничной летальности. Значение по шкале отражает выраженность неврологического дефицита и коррелирует с объемом ишемического поражения мозга, локализацией инфаркта и вероятностью окклюзии крупной церебральной артерии [13]. Высокие значения NIHSS ассоциируются с большей частотой осложнений острого периода и неблагоприятным прогнозом. Аналогичные данные представлены в других исследованиях [14–16]. Ассоциация фибрилляции предсердий с внутрибольничной летальностью (OR 7,1 в однофакторном анализе) патогенетически ожидаема [17, 18]. Кардиоэмболический механизм нередко приводит к крупноочаговым инфарктам, более высокой частоте окклюзий магистральных артерий и выраженному неврологическому дефициту [19, 20]. В нашем исследовании уровень фибриногена был выявлен как независимый предиктор внутрибольничной летальности и показал хорошую прогностическую точность при ROC-анализе. Похожие результаты получены и в других исследованиях, где повышение фибриногена ассоциировалось с более тяжёлым течением ишемического инсульта и повышенным риском смерти [6, 21, 22]. Фибриноген является ключевым субстратом формирования фибринового тромба и белком острой фазы воспаления. Его повышение при инсульте отражает активацию коагуляции и воспалительного ответа, что может способствовать прогрессированию ишемического повреждения мозга [23]. Уровень D-димера в настоящей работе не продемонстрировал статистической значимости ($p = 0,057$), хотя тенденция к более высоким значениям у умерших пациентов отмечалась. Отсутствие статистической значимости может быть связано с ограниченным объемом выборки, а также с различиями во времени забора крови и методах измерения. В ряде исследований повышенный уровень D-димера при поступлении у пациентов с ишемическим инсультом ассоциировался с более тяжёлым течением заболевания и неблагоприятными краткосрочными исходами [24, 25]. D-димер является продуктом деградации фибрина и отражает активацию процессов коагуляции и фибринолиза [26]. В опубликованных работах показано, что прогностическая ценность D-димера повышается при анализе его в сочетании с другими биомаркерами (NT-proBNP, липопротеин (a), C-реактивный белок) [27, 28]. Отсутствие приёма дезагрегантов/антикоагулянтов на догоспитальном этапе было ассоциировано с более высокой внутрибольничной летальностью. Ранее было показано, что приём клопидогрела до острого некардиоэмболического ишемического инсульта снижает тяжесть поражения [29]. Вероятно, пациенты без антикоагулянтной терапии, особенно при фибрилляции предсердий, имеют более высокий риск тромбоэмболических осложнений. Однако данный результат следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в ретроспективном исследовании нельзя исключить влияние факторов смешения. Антикоагулянты могли не назначаться из-за тяжести состояния пациента или высокого риска кровотечения [30]. В нашем исследовании не выявлено связи между группами крови системы ABO и внутрибольничной летальностью. По данным литературы, система ABO связана с уровнем фактора фон Виллебранда и фактора VIII и может влиять на тромботический риск [31–33]. Однако после развития инсульта исход в стационаре в большей степени определяется тяжестью поражения мозга, реперфузионной терапией и осложнениями острого периода. Поэтому влияние групп крови может быть более важным на этапе формирования инсульта, а не при оценке краткосрочной летальности. Для уточнения роли системы ABO необходимы дальнейшие исследования с анализом подтипов инсульта, окклюзии крупных сосудов и тромбо-воспалительных маркеров. В нашей работе

была построена логистическая модель, включающая уровень фибриногена и факт приёма антикоагулянтов. Модель показала высокую специфичность и хорошую общую точность классификации. Однако полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Высокая специфичность может быть связана с особенностями распределения исходов и небольшим объёмом выборки. Поэтому для подтверждения надёжности модели необходима её дополнительная проверка, например с использованием методов внутренней или внешней валидации. Полученные результаты подтверждают значимость комплексной оценки клинических и лабораторных факторов в стратификации риска при ишемическом инсульте. Наши данные позволяют рекомендовать включение уровня фибриногена в алгоритмы ранней стратификации риска наряду со шкалой NIHSS. Комбинация этих параметров может помочь выделить пациентов, требующих более интенсивного мониторинга в первые сутки госпитализации.

Ограничения. Исследование имеет несколько ограничений. Работа выполнена в одном центре и имеет ретроспективный дизайн. Объём выборки был относительно небольшим, что могло снизить статистическую мощность для выявления слабых ассоциаций, в том числе для показателей АВО и D-димера. Забор лабораторных показателей проводился без строго стандартизированного временного интервала, а данные о динамике маркеров гемостаза отсутствовали. Также не учитывались некоторые потенциальные факторы смещения, например объём инфаркта, признаки окклюзии крупных сосудов и время от начала симптомов до госпитализации. Кроме того, в исследовании оценивалась только внутрибольничная летальность без анализа более отдалённых исходов.

Заключение. Внутрибольничная летальность при ишемическом инсульте ассоциирована с тяжестью неврологического дефицита, уровнем фибриногена и отсутствием антикоагулянтной терапии. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировала шкала NIHSS. Уровень фибриногена также показал независимую связь с риском летального исхода. Связи между группами крови системы АВО и внутрибольничной летальностью выявлено не было.

Сведения о финансировании и конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Барданова Я.Н. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, анализ литературы, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста (70%).

Страмбовская Н.Н. – идея и разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Список литературы:

1. Feigin V.L., et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. Int. J. Stroke. SAGE Publications, 2025.
2. Загребельный А.В. и др. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. Общество с ограниченной ответственностью «Силиция-Полиграф», 2020.
3. Ахмадеева Х.М. и др. Факторы, ассоциированные с ранней госпитальной летальностью у пациентов с острым ишемическим инсультом. Эффективная Фармакотерапия. ООО «Медфорум», 2024.
4. Gong P., et al. A novel nomogram to predict early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke. Eur. J. Neurol. 2020.
5. Ding G., et al. Clinical scoring model based on age, NIHSS, and stroke-history predicts outcome 3 months after acute ischemic stroke. Front. Neurol. Frontiers Media SA, 2022.
6. Chen F., et al. Nonlinear association of fibrinogen levels with functional prognosis in patients with acute ischemic stroke: a prospective cohort study. BMC Neurol. 2024.
7. Yılmaz B.Ö., Şencan R. The effect of fibrinogen levels on three-month neurological recovery in acute ischemic stroke patients. Sci. Rep. Nature Publishing Group, 2025.

8. Yuan B., et al. Relationships between D-dimer levels and stroke risk as well as adverse clinical outcomes after acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol. Frontiers Media SA*, 2021.
9. Abuawwad M.T., et al. Effects of ABO blood groups and RH-factor on COVID-19 transmission, course and outcome: A review. *Front. Med. Frontiers*, 2023.
10. Gatttringer T., et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke. American Heart Association*, 2019.
11. Hansson P.-O., et al. Prehospital identification of factors associated with death during one-year follow-up after acute stroke. *Brain Behav.* 2018.
12. Wen R., et al. Nomogram to predict 6-month mortality in acute ischemic stroke patients treated with endovascular treatment. *Front. Neurol. Frontiers*, 2024.
13. Акжигитов Р.Г., и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Москва. 2021.
14. Purucker J.C., et al. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open. British Medical Journal Publishing Group*, 2017.
15. Zhang L., et al. The Association Between National Institutes of Health Stroke Scale Score and Clinical Outcome in Patients with Large Core Infarctions Undergoing Endovascular Treatment *Neurol. Ther.* 2024.
16. Wouters A., et al. Prediction of Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Based on Initial Severity and Improvement in the First 24 h. *Front. Neurol. Frontiers*, 2018.
17. Акпанова Д.М., и др. Клинико-демографические особенности пациентов с инсультами и сопутствующей фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2018.
18. Nishimura T., et al. Atrial fibrillation and mortality after ischemic stroke: An observational study using an insurance claim database. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2023.
19. Kato Y., et al. Cardioembolic Stroke: Past Advancements, Current Challenges, and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2024.
20. Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Патогенетические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова.* 2021.
21. Hou H.-Q., et al. Baseline or 90-day fibrinogen levels and long-term outcomes after ischemic stroke or TIA: Results from the China national stroke registry III. *Atherosclerosis.* 2021.
22. Prasad M.K., et al. Association of fibrinogen with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cureus. Cureus*, 2023.
23. Kattula S., Byrnes J.R., Wolberg A.S., et al. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. American Heart Association*, 2017.
24. Zhang J., et al. Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One. Public Library of Science San Francisco, CA USA*, 2019.
25. Yao T., et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: a prospective, observational study. *BMC Neurol.* 2019.
26. Ng G.J., et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem. Int. Elsevier*, 2017.
27. Faura J., et al. Blood Biomarker Panels for the Early Prediction of Stroke-Associated Complications. *J. Am. Heart Assoc. Wiley*, 2021.
28. M'barek L., et al. Stroke Prognosis: The Impact of Combined Thrombotic, Lipid, and Inflammatory Markers *J. Atheroscler. Thromb.* 2025.
29. Tziomalos K., et al. Treatment with Clopidogrel Prior to Acute Non-Cardioembolic Ischemic Stroke Attenuates Stroke Severity. *Cerebrovasc. Dis.* 2016.
30. Wilson D., et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd*, 2019.
31. Гильмиярова Ф.Н. и др. Группы крови и болезни человека (обзор литературы). *Клиническая Лабораторная Диагностика. ОАО «Издательство «Медицина»*, 2020.

32. Matsui T., Nakamura Y. Von Willebrand Factor and ABO Blood Group. Trends Glycosci. Glycotechnol. 2020.
33. Ward S.E., O'Sullivan J.M., O'Donnell J.S. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. Blood. 2020.

References:

1. Feigin V.L., et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. Int. J. Stroke. SAGE Publications, 2025.
2. Zagrebelny A.V., et al. Analysis of factors associated with in-hospital mortality in patients with acute cerebrovascular events (according to the REGION-M registry). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (1): 62–69.
3. Akhmadeeva Kh.M., et al. Factors associated with early in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke. *Effective Pharmacotherapy*. 2024; 20 (7): 18–24.
4. Gong P., et al. A novel nomogram to predict early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol*. 2020.
5. Ding G., et al. Clinical scoring model based on age, NIHSS, and stroke-history predicts outcome 3 months after acute ischemic stroke. *Front. Neurol. Frontiers Media SA*, 2022.
6. Chen F., et al. Nonlinear association of fibrinogen levels with functional prognosis in patients with acute ischemic stroke: a prospective cohort study. *BMC Neurol*. 2024.
7. Yılmaz B.Ö., Şencan R. The effect of fibrinogen levels on three-month neurological recovery in acute ischemic stroke patients. *Sci. Rep. Nature Publishing Group*, 2025.
8. Yuan B., et al. Relationships between D-dimer levels and stroke risk as well as adverse clinical outcomes after acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol. Frontiers Media SA*, 2021.
9. Abuawwad M.T., et al. Effects of ABO blood groups and RH-factor on COVID-19 transmission, course and outcome: A review. *Front. Med. Frontiers*, 2023.
10. Gatttringer T., et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke. American Heart Association*, 2019.
11. Hansson P.-O., et al. Prehospital identification of factors associated with death during one-year follow-up after acute stroke. *Brain Behav*. 2018.
12. Wen R., et al. Nomogram to predict 6-month mortality in acute ischemic stroke patients treated with endovascular treatment. *Front. Neurol. Frontiers*, 2024.
13. Akzhigitov R.G., et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Moscow; 2021.
14. Purruicker J.C., et al. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open. British Medical Journal Publishing Group*, 2017.
15. Zhang L., et al. The Association Between National Institutes of Health Stroke Scale Score and Clinical Outcome in Patients with Large Core Infarctions Undergoing Endovascular Treatment. *Neurol. Ther*. 2024.
16. Wouters A., et al. Prediction of Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Based on Initial Severity and Improvement in the First 24 h. *Front. Neurol. Frontiers*, 2018.
17. Akpanova D.M., et al. Clinical and demographic characteristics of patients with stroke and concomitant atrial fibrillation. *Cardiology*. 2018.
18. Nishimura T., et al. Atrial fibrillation and mortality after ischemic stroke: An observational study using an insurance claim database. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2023.
19. Kato Y., et al. Cardioembolic Stroke: Past Advancements, Current Challenges, and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2024.
20. Romanenko A.V., Solovyeva E.Yu. Pathogenetic and therapeutic aspects of cardioembolic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121 (3): 165.
21. Hou H.-Q., et al. Baseline or 90-day fibrinogen levels and long-term outcomes after ischemic stroke or TIA: Results from the China national stroke registry III. *Atherosclerosis*. 2021.

22. Prasad M.K., et al. Association of fibrinogen with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. Cureus, 2023.
23. Kattula S., Byrnes J.R., Wolberg A.S. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* American Heart Association, 2017.
24. Zhang J., et al. Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. Public Library of Science San Francisco, CA USA, 2019.
25. Yao T., et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: a prospective, observational study. *BMC Neurol.* 2019.
26. Ng G.J., et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem. Int.* Elsevier, 2017.
27. Faura J. и др. Blood Biomarker Panels for the Early Prediction of Stroke-Associated Complications. *J. Am. Heart Assoc.* Wiley, 2021.
28. M'barek L., et al. Stroke Prognosis: The Impact of Combined Thrombotic, Lipid, and Inflammatory Markers. *J. Atheroscler. Thromb.* 2025.
29. Tziomalos K., et al. Treatment with Clopidogrel Prior to Acute Non-Cardioembolic Ischemic Stroke Attenuates Stroke Severity. *Cerebrovasc. Dis.* 2016.
30. Wilson D., et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* BMJ Publishing Group Ltd, 2019.
31. Gilmiyarova F.N., et al. Blood groups and human diseases (literature review). *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2020;65(4):216–221.
32. Matsui T., Nakamura Y. Von Willebrand Factor and ABO Blood Group. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* 2020.
33. Ward S.E., O'Sullivan J.M., O'Donnell J. S. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. *Blood.* 2020.

Сведения об авторах:

1. **Барданова Янжима Намжиловна**, аспирант базовой кафедры № 2, e-mail: bardanovayn@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2977-5553>.
2. **Страмбовская Наталья Николаевна**, д.м.н., доцент, руководитель Регионального сосудистого центра, главный внештатный специалист невролог, профессор базовой кафедры, профессор кафедры ПК и ПТ, e-mail: strambovskaaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4288-2895>.

Author information:

1. **Bardanova Y.N.**, Postgraduate student, Basic Department No. 2, e-mail: bardanovayn@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2977-5553>.
2. **Strambovskaaya N.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor; Head of the Regional Vascular Center, Chief External Neurology Specialist, Professor of the Basic Department No. 2, Professor of the Department of Outpatient Therapy and Healthcare Management, e-mail: strambovskaaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4288-2895>.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_13

УДК: 617.52-089:616-089.5:616-005.1

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

¹Гайдаров А.Е., ¹Кулигин А.В., ¹Семенова Е.С., ²Кобзарь И.Г., ¹Зеулина Е.Е.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ЛИПОСАКЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СИСТЕМНОЙ АБСОРБЦИИ АДРЕНАЛИНА НА ФОНЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, 410012, Россия, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

²Общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр», 353460, Россия, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Мира, д. 23

Резюме.

Цель: определить характер изменений функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции у пациенток с ожирением при липосакции под влиянием системной абсорбции адреналина на фоне общей анестезии.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование, включающее 60 пациенток с ожирением II–III степени, которым выполнялась липосакция объёмом более 4000 мл. Использованы 3 способа поддержания общей анестезии – с использованием севофлурана, десфлурана, и на основе пропофола. В интраоперационном периоде проводилась оценка системных реакций сердечно-сосудистой системы, включающая частоту сердечных сокращений (ЧСС) и среднее артериальное давление. Непрерывный мониторинг микроциркуляции осуществлялся методом лазерной доплеровской флоуметрии. Исследование выполнялось на 3-х этапах: до анестезии (Т1), после инфильтрации раствора (Т2) и во время липоаспирации (Т3). Интраоперационная кровопотеря определялась по концентрации гемоглобина в жидкой фракции липоаспирата.

Результаты. Системная абсорбция адреналина при липосакции сопровождается фазной реакцией микроциркуляции с усилением пульсационной составляющей кровотока. На этапе инфильтрации подкожно-жировой клетчатки тумесцентным раствором регистрировалось достоверное увеличение показателя микроциркуляции (М) и ЧСС, наиболее выраженное при ингаляционной анестезии. Рост М сочетался с увеличением влияния сердечного механизма регуляции и снижением эндотелиального компонента в формировании показателя. Выявлена прямая зависимость между ЧСС и объёмом интраоперационной кровопотери. При ЧСС ≥ 90 уд./мин. кровопотеря превышала 500 мл, при ЧСС ≥ 100 уд./мин. – 800 мл. Значения М более 25 усл. ед. ассоциировались с выраженной гиперперфузией и увеличением кровопотери на 30%. Ингаляционные анестетики потенцировали выявленные изменения, пропофол снижал выраженность этих проявлений.

Заключение. Системная абсорбция адреналина при тумесцентной инфильтрации сопровождается выраженными фазными изменениями микроциркуляции и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, проявляющимися тахикардией, усилением тканевой перфузии и доминированием сердечного механизма в регуляции микрокровотока. Степень этих реакций коррелирует с объёмом интраоперационной кровопотери и зависит от метода анестезии. Выявленные закономерности необходимо учитывать при выборе анестезиологической тактики, а контроль ЧСС использовать в качестве управляемого фактора профилактики кровопотери при липосакции.

Ключевые слова: липосакция, адреналин, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, тахикардия, кровопотеря

¹Gajdarov A.E., ¹Kuligin A.V., ¹Semenova E.S., ²Kobzar' I.G., ¹Zeulina E.E.

CHANGES IN FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND MICROCIRCULATION IN OBESE FEMALE PATIENTS UNDERGOING LIPOSUCTION UNDER THE INFLUENCE OF SYSTEMIC EPINEPHRINE ABSORPTION DURING GENERAL ANESTHESIA

¹*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russia, 410012;*

²*LLC Multidisciplinary Medical Center, 23 Mira St, Gelendzhik, Krasnodar Territory, 353460*

Abstract.

The aim of the research: Was to determine the nature of changes in functional parameters of the cardiovascular system and microcirculation in obese female patients undergoing liposuction under the influence of systemic epinephrine absorption during general anesthesia.

Materials and methods. A prospective randomized study was conducted in 60 obese female patients with grade II–III obesity who underwent liposuction of more than 4000 mL. Three methods of maintaining general anesthesia were used: sevoflurane, desflurane, and propofol-based anesthesia. During the intraoperative period, systemic cardiovascular responses, including heart rate (HR) and mean arterial pressure, were assessed. Continuous microcirculation monitoring was performed using laser Doppler flowmetry. The study was carried out in three phases: before anesthesia (T1), after solution infiltration (T2), and during lipoaspiration (T3). Intraoperative blood loss was determined based on the hemoglobin concentration in the liquid fraction of the lipoaspirate.

Results. Systemic epinephrine absorption during liposuction is accompanied by a phased microcirculatory response with an increase in the pulsatile component of blood flow. At the stage of subcutaneous adipose tissue infiltration with tumescent solution, a significant increase in the microcirculation index (M) and heart rate (HR) was recorded, which was most pronounced during inhalational anesthesia. The increase in M was associated with an enhanced influence of the cardiac regulatory mechanism and a decrease in the endothelial component contributing to the index. A direct correlation was found between HR and the volume of intraoperative blood loss. When HR was ≥ 90 bpm, blood loss exceeded 500 mL; when HR was ≥ 100 bpm, blood loss exceeded 800 mL. M values exceeding 25 arbitrary units were associated with marked hyperperfusion and a 30% increase in blood loss. Inhalational anesthetics potentiated the observed changes, whereas propofol reduced the severity of these manifestations.

Conclusion. Systemic epinephrine absorption during tumescent infiltration is accompanied by pronounced phasic changes in microcirculation and functional parameters of the cardiovascular system, manifesting as tachycardia, increased tissue perfusion, and predominance of the cardiac mechanism in the regulation of microvascular blood flow. The degree of these reactions correlates with the volume of intraoperative blood loss and depends on the anesthesia method. The identified patterns should be taken into account when selecting anesthetic management, and heart rate monitoring should be used as a modifiable factor for the prevention of blood loss during liposuction.

Keywords: liposuction, epinephrine, microcirculation, laser Doppler flowmetry, tachycardia, blood loss

Актуальность. Липосакция остаётся одной из наиболее востребованных эстетических операций. В последние годы отмечается устойчивое увеличение числа вмешательств среднего и большого объёма у пациентов с избыточной массой тела [1–3]. Широкое внедрение инфильтрационного раствора, содержащего местный анестетик и адреналин, позволило существенно повысить безопасность вмешательства. Адреналин обеспечивает выраженный локальный вазоконстрикторный эффект, уменьшает интраоперационную кровопотерю и облегчает липоаспирацию [4, 5]. Однако адреналин, вводимый в значительных количествах в подкожно-жировую клетчатку, способен абсорбироваться в системный кровоток и вызывать гемодинамические и микроциркуляторные изменения, клиническую значимость которых необходимо учитывать у пациенток с ожирением [6, 7].

Особое внимание привлекает феномен двухфазного сосудистого ответа на адреналин. Первичная

α -адренергическая вазоконстрикция сменяется β_2 -опосредованной вазодилатацией, что сопровождается увеличением тканевой перфузии и тахикардией [8–10]. Такая последовательность реакций формирует фазовый характер гемодинамических изменений, однако их временная структура и физиологические последствия при липосакции большого объёма остаются недостаточно изученными. В доступной литературе преобладают сведения о локальном сосудосуживающем действии адреналина, тогда как его системный эффект у пациенток с ожирением исследовался недостаточно [7, 10].

В клинической практике принято, что на выраженность гемодинамических реакций можно воздействовать выбором вида обезболивания и применяемыми методиками анестезии. Ингаляционные анестетики, такие как севофлуран и десфлуран, обладают вазодилатирующим действием, а их использование нередко сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [9, 11]. Тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола характеризуется отрицательным хронотропным эффектом и большей стабильностью системной гемодинамики [9, 12]. Вопрос о выборе анестетика с положительным влиянием на фазные изменения микроциркуляции и системного кровотока на фоне действия адреналина остаётся открытым.

Клинические наблюдения указывают, что у пациентов с ожирением адреналин вызывает выраженную тахикардию и усиление микроциркуляции, что способствует повышенному капиллярному кровотоку во время липоаспирации. Количественные оценки таких связей практически отсутствуют [7, 13]. Определение пороговых уровней гемодинамических и микроциркуляторных показателей, ассоциированных с опасностью гиперперфузии и риском значимой кровопотери, имеет важное значение для обоснования выбора анестезиологического обеспечения липосакции [14, 15].

Комплексное исследование системных и микроциркуляторных реакций на введение адреналина при липосакции большого объёма, выполненное с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [16–18], позволяет количественно оценить динамику перфузии тканей и характер изменений регуляторных механизмов микроциркуляции. Такой подход обеспечивает возможность выявить фазную структуру гемодинамического ответа, определить значимость отдельных компонентов регуляции микрокровоотока и установить связь с величиной интраоперационной кровопотери [16, 17].

Цель исследования: определить характер изменений функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции у пациенток с ожирением при липосакции под влиянием системной абсорбции адреналина на фоне общей анестезии.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное исследование выполнено на базе «Многопрофильного медицинского центра» г. Геленджик в 2022–2025 гг. Протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского (протокол № 2 от 16.09.2022). Все пациентки подписали информированное согласие. В исследование были включены 60 женщин в возрасте 18–45 лет с ожирением II–III степени (индекс массы тела (ИМТ) – 35–45 кг/м²), которым выполнялась липосакция большим объёмом. Критериями исключения являлись анемия, декомпенсированные сопутствующие заболевания, нарушения гемостаза и высокий риск тромбоэмболических осложнений. Сравнительный анализ исходных параметров, представленный в таблице 1, не выявил различий между группами.

Таблица 1.

Демографическая характеристика пациенток в исследуемых группах

Показатель	Этап	Севофлуран (n = 20)	Десфлуран (n = 20)	Пропофол (n = 20)	p-value
срАД, мм рт. ст.	T ₁	91 [85; 96]	88 [83; 92]	90 [84; 95]	0,41
	T ₂	83 [75; 90]	81 [72; 89]	85 [78; 91]	0,32
	T ₃	84 [76; 92]	78 [70; 85]	80 [74; 88]	0,27
ЧСС, уд/мин	T ₁	79 [74; 84]	78 [73; 82]	77 [72; 81]	0,57
	T ₂	110 [102; 118]	108 [101; 114]	102 [95; 110]	0,014
	T ₃	116 [105; 125]	96 [92; 100]	100 [95; 105]	0,021

М, усл. ед.	T ₁	19,5 [17,8; 22,1]	20,1 [18,2; 22,5]	19,1 [17,5; 21,0]	0,178
	T ₂	28,9 [26,7; 31,5]	25,9 [23,8; 28,1]	21,2 [19,6; 22,9]	<0,001
	T ₃	25,0 [23,8; 26,4]	24,6 [22,9; 26,3]	19,4 [17,9; 21,3]	0,009
Эндотелиальный компонент, %	T ₁	24–27%	24–27%	24–27%	0,63
	T ₂	12–14%	14–16%	18–20%	<0,001
	T ₃	8–10%	9–11%	14–16%	<0,001
Сердечный компонент, %	T ₁	42–45%	42–45%	42–45%	0,55
	T ₂	63–67%	63–66%	58–60%	<0,001
	T ₃	72–76%	70–73%	61–63%	<0,001

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]. р — межгрупповые различия (критерий Краскела–Уоллиса). При $p < 0,05$ выполняли попарные сравнения с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Эндотелиальный и сердечный компоненты указаны в процентах от общей мощности спектра.

Пациентки распределялись методом простой рандомизации на три группы в зависимости от метода поддержания общей анестезии – с использованием севофлурана, десфлурана и на основе пропофола. Анестезия проводилась по унифицированному протоколу, основанному на методических рекомендациях Федерации анестезиологов-реаниматологов: «Периоперационное ведение пациентов с сопутствующим морбидным ожирением» от 2020 г. Во время общего обезболивания использовали стандартную индукцию, контролируемую вентиляцию лёгких, мониторинг нейромышечной проводимости и биспектральный индекс. В качестве анальгетического компонента применяли фентанил. Интраоперационное ведение соответствовало принципам концепции ускоренного восстановления после хирургического вмешательства и включало целенаправленно ограниченную инфузионную терапию сбалансированными кристаллоидами, активное согревание и поддержание нормотермии.

Липосакция выполнялась в единой технике с применением инфльтрационного раствора, содержащего лидокаин (500 мг/л) и адреналин (1 мг/л). Объём инфльтрации и экспозиция раствора стандартизировались. В ходе операции регистрировали ЧСС, среднее артериальное давление (срАД) с помощью монитора пациента Drager Infinity Delta XL (Германия), показатели микроциркуляции определяли методом ЛДФ. Датчик фиксировали на палец верхней конечности. Исследования выполнялись на трёх этапах: до анестезии (T₁), после инфльтрации раствора (T₂) и во время липоаспирации (T₃). Анализировались показатели микроциркуляции (М) и спектральные компоненты регуляции (эндотелиальный, дыхательный, сердечный, миогенный, нейрогенный).

Интраоперационная кровопотеря определялась на основе анализа жидкой фракции липоаспирата методом Г. Сали с последующим перерасчётом по формуле К.В. Агапова [19]. Повторный анализ крови выполнялся на вторые сутки.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]. Проверку межгрупповых различий проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий выполняли попарные сравнения с применением критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для анализа внутригрупповой динамики использовали критерий Уилкоксона. Качественные признаки анализировали с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Дополнительная проверка корректности и интерпретации результатов выполнена с использованием технологий машинного обучения.

Результаты. На предоперационном этапе (T₁) показатели срАД, ЧСС и М в исследуемых группах оставались в пределах физиологической нормы и статистически значимо не различались. Это подтверждало сопоставимость исходных характеристик пациентов, результаты измерений представлены в таблице 2.

Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции на этапах T₁–T₃

Показатель	Этап	Севofлуран (n = 20)	Десфлуран (n = 20)	Пропофол (n = 20)	p-value
срАД, мм рт. ст.	T ₁	91 [85; 96]	88 [83; 92]	90 [84; 95]	0,41
	T ₂	83 [75; 90]	81 [72; 89]	85 [78; 91]	0,32
	T ₃	84 [76; 92]	78 [70; 85]	80 [74; 88]	0,27
ЧСС, уд/мин	T ₁	79 [74; 84]	78 [73; 82]	77 [72; 81]	0,57
	T ₂	110 [102; 118]	108 [101; 114]	102 [95; 110]	0,014
	T ₃	116 [105; 125]	96 [92; 100]	100 [95; 105]	0,021
М, усл. ед.	T ₁	19,5 [17,8; 22,1]	20,1 [18,2; 22,5]	19,1 [17,5; 21,0]	0,178
	T ₂	28,9 [26,7; 31,5]	25,9 [23,8; 28,1]	21,2 [19,6; 22,9]	<0,001
	T ₃	25,0 [23,8; 26,4]	24,6 [22,9; 26,3]	19,4 [17,9; 21,3]	0,009
Эндотелиальный компонент, %	T ₁	24–27%	24–27%	24–27%	0,63
	T ₂	12–14%	14–16%	18–20%	<0,001
	T ₃	8–10%	9–11%	14–16%	<0,001
Сердечный компонент, %	T ₁	42–45%	42–45%	42–45%	0,55
	T ₂	63–67%	63–66%	58–60%	<0,001
	T ₃	72–76%	70–73%	61–63%	<0,001

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]. p — межгрупповые различия (критерий Краскела–Уоллиса). При p < 0,05 выполняли попарные сравнения с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Эндотелиальный и сердечный компоненты указаны в процентах от общей мощности спектра.

После инфльтрации тумесцентного раствора (T₂) отмечалось достоверное усиление тканевой перфузии во всех группах (табл. 2). Наиболее выраженный прирост медианы М зарегистрирован при использовании севофлурана – до 28,9 [26,7; 31,5] усл. ед. (+48%) и десфлурана – до 25,9 усл. ед. [23,8; 28,1] (+29%). При применении пропофола повышение было менее выраженным – до 21,2 [19,6; 22,9] усл. ед. (+11%, p = 0,042). Межгрупповые различия на этапе T₂ были статистически значимыми (p < 0,001).

Во время липоаспирации (T₃) медиана показателя М несколько снижалась по сравнению с T₂ этапом, но оставалась выше исходных значений (25,0 [23,8; 26,4] усл. ед. при севофлуране, 24,6 [22,9; 26,3] усл. ед. при десфлуране, и 19,4 [17,9; 21,3] усл. ед. при пропофолe). Различия между группами сохраняли статистическую значимость (p < 0,01), свидетельствуя о повышении капиллярной перфузии в условиях ингаляционной анестезии. Динамика М на этапах T₁–T₃ в группах анестезии представлена на рисунке 1.

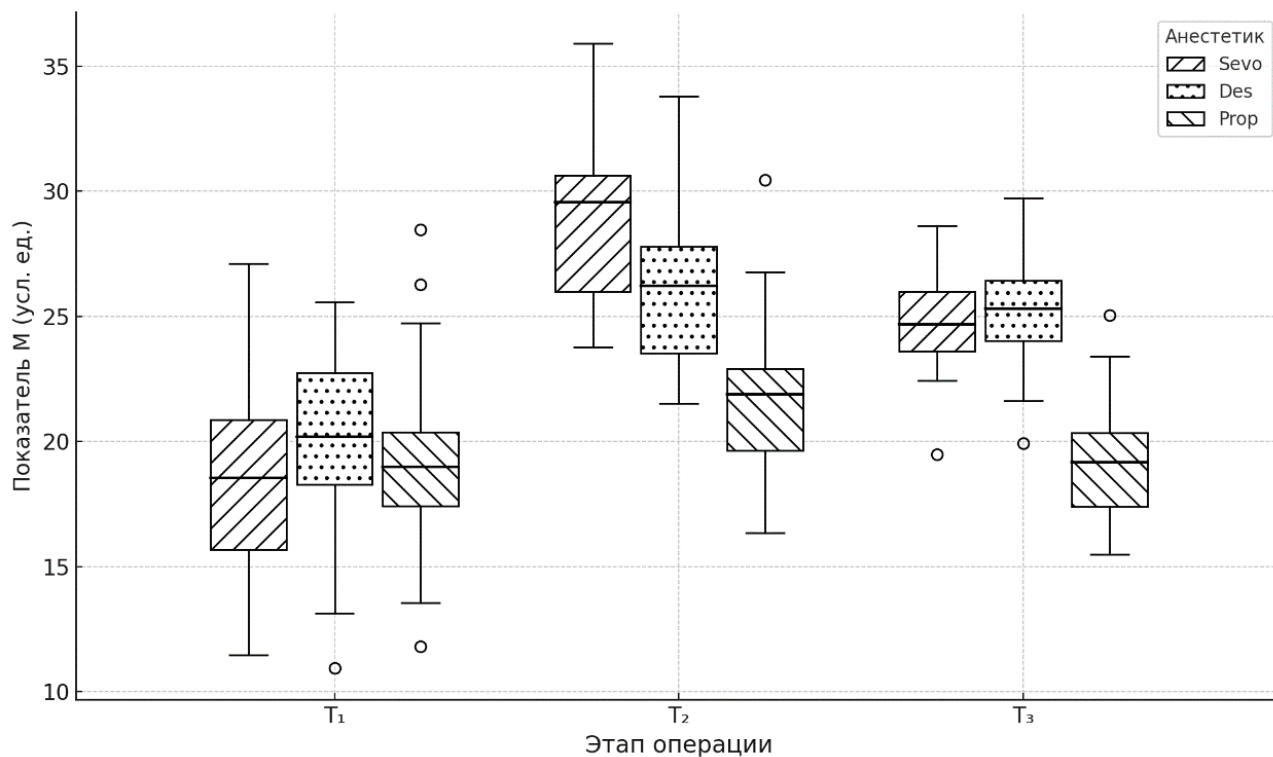


Рисунок 1. Динамика показателя М на этапах Т₁–Т₃ в группах анестезии

Синхронно с усилением микроциркуляции возрастала ЧСС. На этапе Т₂ медиана ЧСС достигала 110 [102; 118] уд/мин при использовании севофлурана, 108 [101; 114] уд/мин – десфлурана и 102 [95; 110] уд/мин при применении пропофола ($p < 0,014$). На этапе Т₃ медиана ЧСС составляла 116 [105; 125]; 96 [92; 100] и 100 [95; 105] уд/мин ($p = 0,021$) соответственно. При этом срАД на этапах Т₂ и Т₃ достоверных межгрупповых различий не демонстрировало ($p > 0,05$), что свидетельствовало о сохранении системной перфузии несмотря на выраженную тахикардию.

Спектральный анализ ЛДФ-сигнала подтвердил характер перестройки микроциркуляторной регуляции. На этапе Т₂ уровень эндотелиального механизма снижался с 24–27% до 12–14% при использовании севофлурана ($p < 0,001$) и до 14–16% – десфлурана ($p < 0,01$), сопровождаясь усилением сердечного компонента до 63–67% ($p < 0,001$). На этапе Т₃ вклад сердечного механизма достигал 72–76% при севофлуране и 70–73% при десфлуране ($p < 0,001$), тогда как эндотелиальный компонент снижался до минимальных значений (8–11%). При применении пропофола выраженности перестройки не наблюдалось. Эндотелиальный компонент сохранялся на уровне 14–16% ($p = 0,09$), а значимость сердечного механизма не превышала 61–63%. Вклад эндотелиального и сердечного компонентов в спектре ЛДФ на этапах Т₁–Т₃ в группах анестезии представлен на рисунке 2.

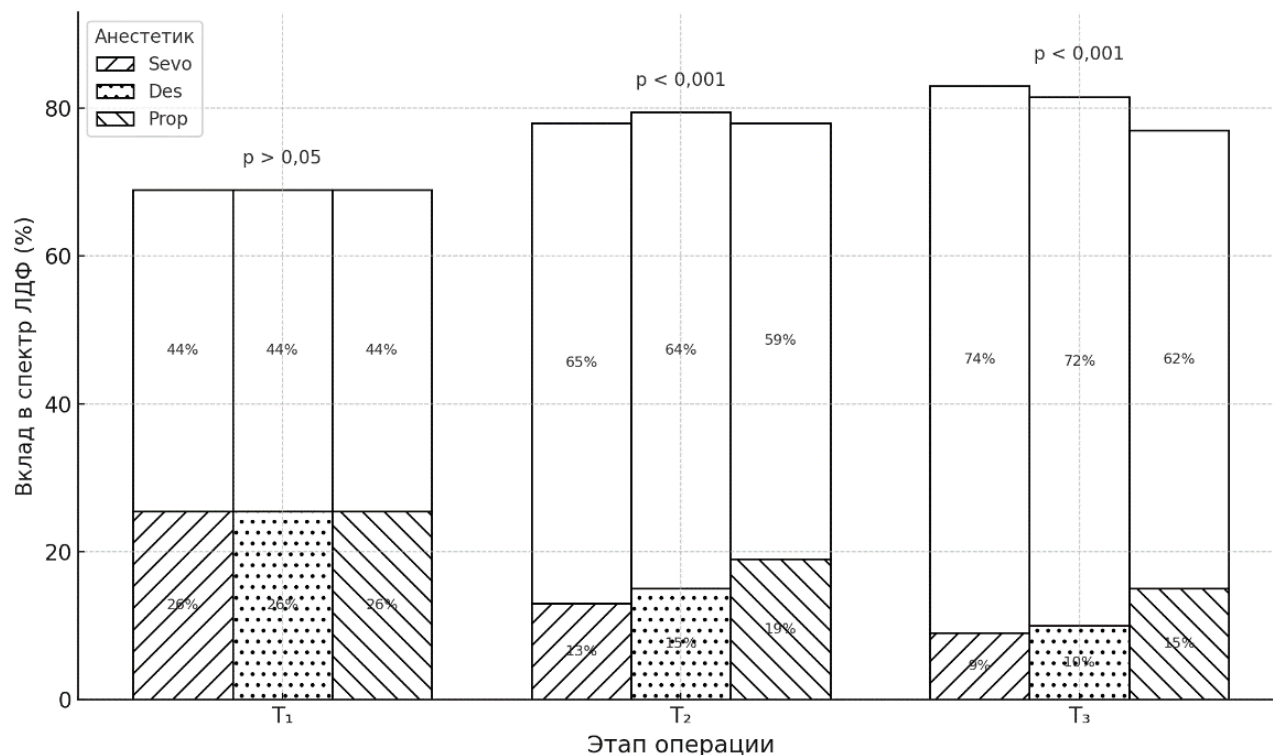


Рисунок 2. Вклад эндотелиального и сердечного компонентов в спектр ЛДФ на этапах T₁–T₃ в группах анестезии

Установлена взаимосвязь между ростом показателя М, тахикардией и величиной интраоперационной кровопотери. Значения М выше 25 усл. ед. ассоциировались с ЧСС более 100 уд/мин. в большинстве наблюдений ($p < 0,001$). При этом объём кровопотери превышал 500 мл при ЧСС ≥ 90 уд/мин. и более 800 мл при ЧСС ≥ 100 уд/мин. Корреляционный анализ выявил достоверную связь между М и уровнем кровопотери ($r = 0,52$; $p < 0,01$), а также между ЧСС и кровопотерей ($r = 0,61$; $p < 0,01$), подтверждая, что фазное усиление микроциркуляции и тахикардии является значимым фактором увеличения капиллярного кровотечения во время липоаспирации. Взаимосвязь кровопотери к показателю М и ЧСС представлены на рисунке 3 и 4.

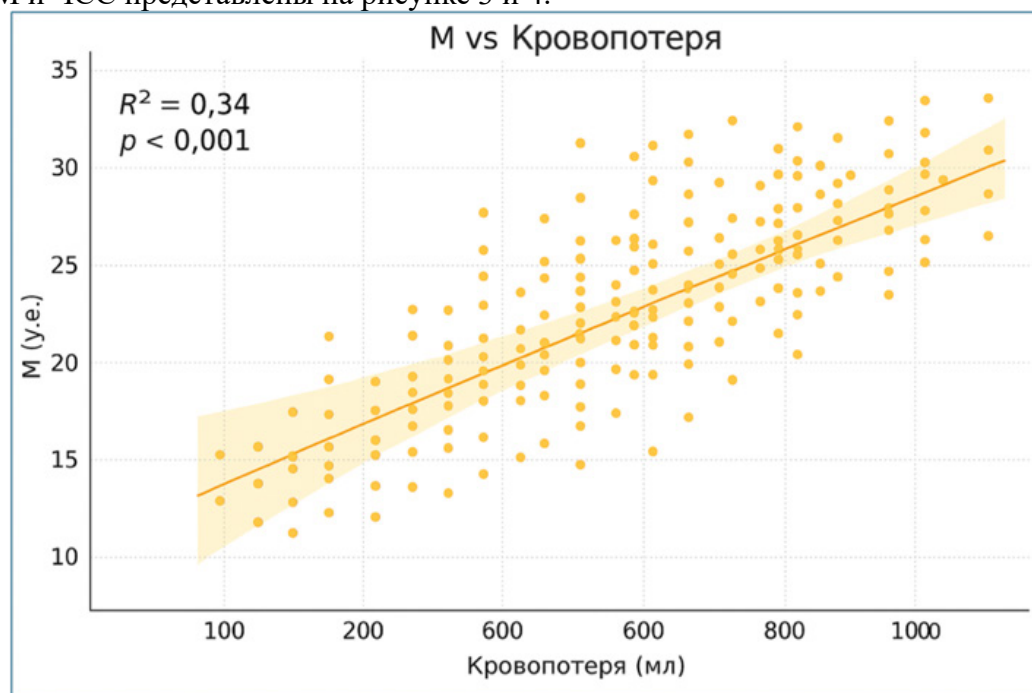


Рисунок 3. Взаимосвязь показателя микроциркуляции к объёму кровопотери

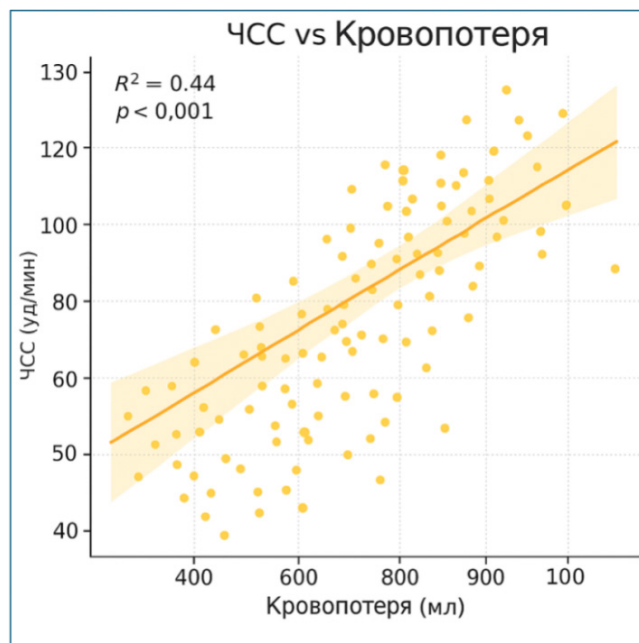


Рисунок 4. Взаимосвязь ЧСС к объёму кровопотери

Полученные данные демонстрируют, что системная абсорбция адреналина вызывает фазное усиление микроциркуляции, повышение ЧСС, степень увеличения которых определяет объем интраоперационной кровопотери. Наибольшая выраженность реакций функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции отмечается при ингаляционной анестезии. Пропрофол обеспечивает умеренный прирост показателя М, менее выраженную тахикардию, обеспечивая более низкий объем кровопотери.

Обсуждение.

Полученные результаты подтверждают, что адреналин, входящий в состав тумесцентного раствора, выступает ключевым фактором системных гемодинамических и микроциркуляторных реакций при липосакции. На этапе липосакции отмечалось достоверное увеличение ЧСС и показателя М, что согласуется с описанной в литературе двухфазной вазомоторной реакцией: кратковременная α -адренергическая вазоконстрикция сменяется β_2 -опосредованной вазодилатацией с усилением тканевой перфузии [8–10, 20]. В настоящем исследовании это проявлялось увеличением медианы показателя М с 19–20 до 28,9 усл. ед.

Анализ взаимосвязи между показателем М и объёмом интраоперационной кровопотери продемонстрировал, что выход значений М за пределы физиологического диапазона (22 усл. ед.) сопровождается непропорциональным увеличением кровопотери. При медианных значениях М в диапазоне 23–25 усл. ед. объём кровопотери достигал 600–650 мл, тогда как при увеличении М до 28–30 усл. ед. – 750–820 мл, при сохранении достоверной положительной взаимосвязи между указанными параметрами ($r = 0,52$; $p < 0,01$). В пределах физиологических значений микроциркуляции ($M \leq 22$ усл. ед.) клинически значимого увеличения кровопотери не наблюдалось, что указывает на пороговый характер данной зависимости. Таким образом, именно избыточная микроциркуляторная активация, а не инфильтрация раствора, выступает значимым фактором увеличения интраоперационной кровопотери. В литературе данный вопрос остаётся дискуссионным: усиление микроциркуляции рассматривается как компенсаторный механизм, однако одновременно подчёркивается его роль в формировании микрогиперперфузии и диффузного капиллярного кровотечения [7, 13, 21, 22].

Дополнительный анализ спектра ЛДФ выявил закономерную перестройку регуляторных механизмов микроциркуляции. На этапе Т₂ наблюдалось снижение роли эндотелиального компонента при одновременном увеличении влияния сердечного механизма, что отражало переход к пульсационно детерминированному типу кровотока. Указанные изменения сохранялись и на этапе Т₃, где

доминирование сердечного компонента сочеталось с максимальными значениями показателя М. Такая перестройка спектра свидетельствует о снижении активности локальной микрососудистой регуляции и усилении воздействий центральной гемодинамики на микроциркуляцию [16, 17].

В проведенном исследовании ЧСС с последующим объемом кровопотери отражали особенности системной реакции на адреналин. Увеличение медианы ЧСС до 110 уд/мин на этапе Т₂ и до 116 уд/мин. на этапе Т₃ сопровождалось нарастанием кровопотери, причём при ЧСС ≥ 90 уд/мин. её объём превышал 500 мл, а при ЧСС ≥ 100 уд/мин. – 800 мл ($r = 0,61$; $p < 0,01$).

В условиях тумесцентной техники липосакции тахикардия предшествует значимой кровопотере и обусловлена β -адренергической стимуляцией, в отличие от классической гемодинамической модели, где она является следствием гиповолемии. Это позволяет рассматривать ЧСС как потенциально управляемый параметр, влияющий на выраженность микроциркуляторной гиперперфузии.

Сравнительный анализ методов анестезии показал, что выбор анестетика определяет выраженность выявленных реакций. Ингаляционная анестезия сопровождалась более значительным увеличением показателя микроциркуляции: на этапе Т₂ медиана М достигала 25,9–28,9 усл. ед., а на этапе Т₃ сохранялась на уровне 24,6–25,0 усл. ед. При пропофоле значения медианы М на этапах Т₂ и Т₃ составляли соответственно 19,4 и 21,2 усл. ед. Отсутствие различия в срАД между группами на этапах исследования ($p > 0,05$) свидетельствовало о сохранении системной гемодинамической стабильности. Полученные данные согласуются с известным периферическим вазодилатирующим эффектом ингаляционных анестетиков и их способностью усиливать действие катехоламинов [9, 23], тогда как пропофол обеспечивает более контролируемое состояние микроциркуляции.

Выводы. Системная абсорбция адреналина из тумесцентного раствора при его подкожном введении у пациенток с ожирением во время липосакции вызывает фазное усиление микроциркуляции, сопровождается перестройкой регуляторных механизмов: подавлением эндотелиального компонента и доминированием сердечного фактора.

Наиболее выраженные изменения реакций функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции регистрировались при ингаляционной анестезии, особенно на фоне севофлурана, тогда как пропофол обеспечивал более стабильную микрососудистую реакцию.

Выбор вида обезболивания оказывает значимое влияние на выраженность гемодинамических и микроциркуляторных реакций у пациенток с ожирением при липосакции и должен учитываться при планировании анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств в пластической хирургии.

Выявленная взаимосвязь между ЧСС, показателем микроциркуляции и объёмом интраоперационной кровопотери позволяет рассматривать ЧСС как управляемый анестезиологический параметр, коррекция которого позволит снизить кровопотерю при липосакции больших объемов у пациенток с ожирением.

Сведения о финансировании и конфликте интересов. Исследование проведено без привлечения дополнительного финансирования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Гайдаров А.Е. – 30% (анализ литературы по теме исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Кулигин А.В. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Семенова Е.С. – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования).

Кобзарь И.Г. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Зеулина Е.Е. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Мантурова Н.Е., Рахимов А.Я., Вербо Е.В. и соавт. Статистический анализ опроса РОПРЭХ по безопасности липосакции. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2023. 4 (2). 12–23. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304212>.
2. Sang H., Park J., Kim S., et al. Predictive model for abdominal liposuction volume in patients with obesity using machine learning in a longitudinal multi-center study in Korea. Scientific Reports. 2024. 14 (1). 29791. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79654-y>. PMID: 39616163. PMCID: PMC11608244.
3. Stein M., Sasson D., Harrast J., et al. A 16-Year Review of Clinical Practice Patterns in Liposuction Based on Continuous Certification by the American Board of Plastic Surgery. Plastic and Reconstructive Surgery. 2023. 152. 523–531. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000010254>. PMID: 36735816.
4. Halk A., Habbema L., Genders R., et al. Safety studies in the field of liposuction. Dermatologic Surgery. 2019. 45. 171–182. <https://doi.org/10.1097/dss.0000000000001707>. PMID: 30702445
5. Farhadi M., Khorshidifar A., Ghalambor A., et al. Comparative evaluation about the efficacy of the use of variable concentrations of epinephrine in tumescent solution for control of bleeding in patients with abdominal liposuction. Journal of Clinical and Medical Sciences. 2020. 6 (6). 279–281. <https://doi.org/10.22317/jcms.v6i6.857>.
6. Toyoda M., Tokiwa H., Numata G., et al. Epinephrine and depletion of female sex hormone exacerbate the pathology of obesity-induced cardiac phenotype. International Heart Journal. 2025. 66 (5). 874–882. <https://doi.org/10.1536/ihj.25-305>. PMID: 41034032.
7. Abosakaya A., Kohaf N., Elmeligy M., et al. Effect of adrenaline concentration in tumescence solution on intraoperative hemodynamics of liposuction patients. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2023. 40. 34–39. <https://doi.org/10.1080/11101849.2023.2298879>.
8. Gelman S. Using small doses of norepinephrine or phenylephrine during the peri-operative period. European Journal of Anaesthesiology. 2022. 39 (7). 571–573. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001697>. PMID: 35759290.
9. Лебединский К.М. Кровообращение и анестезия. Санкт-Петербург. Человек. 2015.
10. Prado E. Manejo hemodinámico y estrategias individualizadas de fluidoterapia en cirugía de contorno corporal. Critical Care and Emergency Medicine. 2023. <https://doi.org/10.58281/ccem25080102>.
11. Oh C., Lee S., Song B., et al. Comparative effects of desflurane and sevoflurane on intraoperative peripheral perfusion index. Scientific Reports. 2023. 13 (1). 2991. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27253-0>. PMID: 36878940. PMCID: PMC9988875.
12. Juhász M., Páll D., Fülesdi B., et al. The effect of propofol-sufentanil intravenous anesthesia on systemic and cerebral circulation. Brazilian Journal of Anesthesiology. 2021. 71. 558–564. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.002>. PMID: 33901551. PMCID: PMC9373201.
13. Jeon S., Lee H., Ri H., et al. Impaired capillary recruitment capacity in obesity. Medical Science Monitor. 2023. 3 (30). e943036. <https://doi.org/10.12659/msm.943036>. PMID: 38308426. PMCID: PMC10848865.
14. Abrard S., Jacquet-Lagrèze M., Guerci P., et al. Microcirculation in anaesthesia. Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine. 2025. 45 (3). 101654. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2025.101654>. PMID: 41173410.
15. Pinsky M., Cecconi M., Chew M., et al. Effective hemodynamic monitoring. Critical Care. 2022. 26 (1). 294. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04173-z>. PMID: 36171594. PMCID: PMC9520790.
16. Kralj L., Lenasi H. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals. Frontiers in Physiology. 2023. 70 (3). 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1076445>.
17. Тихомирова И.А., Коршунова А.А., Лемехова В.А. Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024. 23 (4). 105–113. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113>
18. Рыжкова Е.Г., Моргунова Т.Б., Рыжков И.А., Фадеев В.В. Пространственная гетерогенность перфузии кожи и воспроизводимость результатов лазерной доплеровской флоуметрии с температурными функциональными пробами у здоровых добровольцев. Регионарное

кровообращение и микроциркуляция. 2024. 23 (4). 30–38. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38>

19. Агапов К.В. Оценка и способы коррекции кровопотери при липосакции: [диссертация ... канд. мед. наук]. М.: Институт повышения квалификации, Федеральное Управление «Медбиоэкстрем» при Минздраве России, 2004.
20. Khonsary S.A. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York City. Published by: Mc Graw Hill. 2023.
21. Майтесян Л.А. Осложнения после липосакции: современное состояние проблемы (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2024. (9). 83–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-83-86>.
22. Ладожская-Гапеенко Е.Е. Дисфункция микроциркуляции при критических состояниях (обзор литературы). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. 21 (6). 116–121. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-116-121>.
23. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. Critical Care. 2016. 20 (319). 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1485-0>. PMID: 27765054. PMCID: PMC5073467.

References:

1. Manturova N.E., Rakhimov A.Ya., Verbo E.V., et al. Statistical analysis of the RSPRAS survey on safety of liposuction. Plastic Surgery and Aesthetic Medicine. 2023. 4 (2). 12–23. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304212>. in Russian.
2. Sang H., Park J., Kim S., et al. Predictive model for abdominal liposuction volume in patients with obesity using machine learning in a longitudinal multi-center study in Korea. Scientific Reports. 2024. 14 (1). 29791. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79654-y>. PMID: 39616163. PMCID: PMC11608244.
3. Stein M., Sasson D., Harrast J., et al. A 16-Year Review of Clinical Practice Patterns in Liposuction Based on Continuous Certification by the American Board of Plastic Surgery. Plastic and Reconstructive Surgery. 2023. 152. 523–531. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000010254>. PMID: 36735816.
4. Halk A., Habbema L., Genders R., et al. Safety studies in the field of liposuction. Dermatologic Surgery. 2019. 45. 171–182. <https://doi.org/10.1097/dss.0000000000001707>. PMID: 30702445
5. Farhadi M., Khorshidifar A., Ghalambor A., et al. Comparative evaluation about the efficacy of the use of variable concentrations of epinephrine in tumescent solution for control of bleeding in patients with abdominal liposuction. Journal of Clinical and Medical Sciences. 2020. 6 (6). 279–281. <https://doi.org/10.22317/jcms.v6i6.857>.
6. Toyoda M., Tokiwa H., Numata G., et al. Epinephrine and depletion of female sex hormone exacerbate the pathology of obesity-induced cardiac phenotype. International Heart Journal. 2025. 66 (5). 874–882. <https://doi.org/10.1536/ihj.25-305>. PMID: 41034032.
7. Abosakaya A., Kohaf N., Elmeligy M., et al. Effect of adrenaline concentration in tumescence solution on intraoperative hemodynamics of liposuction patients. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2023. 40. 34–39. <https://doi.org/10.1080/11101849.2023.2298879>.
8. Gelman S. Using small doses of norepinephrine or phenylephrine during the peri-operative period. European Journal of Anaesthesiology. 2022. 39 (7). 571–573. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001697>. PMID: 35759290.
9. Lebedinsky K.M. Circulation and Anesthesia. St. Petersburg. Man. 2015. in Russian.
10. Prado E. Manejo hemodinámico y estrategias individualizadas de fluidoterapia en cirugía de contorno corporal. Critical Care and Emergency Medicine. 2023. <https://doi.org/10.58281/ccem25080102>.
11. Oh C., Lee S., Song B., et al. Comparative effects of desflurane and sevoflurane on intraoperative peripheral perfusion index. Scientific Reports. 2023. 13 (1). 2991. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27253-0>. PMID: 36878940. PMCID: PMC9988875.
12. Juhász M., Páll D., Fülesdi B., et al. The effect of propofol-sufentanil intravenous anesthesia on systemic and cerebral circulation. Brazilian Journal of Anesthesiology. 2021. 71. 558–564. <https://doi.org/10.1007/s00540-021-01000-0>.

org/10.1016/j.bjane.2021.04.002. PMID: 33901551. PMCID: PMC9373201.

13. Jeon S., Lee H., Ri H., et al. Impaired capillary recruitment capacity in obesity. *Medical Science Monitor*. 2023. 3 (30). e943036. <https://doi.org/10.12659/msm.943036>. PMID: 38308426. PMCID: PMC10848865.
14. Abrard S., Jacquet-Lagrèze M., Guerci P., et al. Microcirculation in anaesthesia. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. 2025. 45 (3). 101654. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2025.101654>. PMID: 41173410.
15. Pinsky M., Cecconi M., Chew M., et al. Effective hemodynamic monitoring. *Critical Care*. 2022. 26 (1). 294. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04173-z>. PMID: 36171594. PMCID: PMC9520790.
16. Kralj L., Lenasi H. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals. *Frontiers in Physiology*. 2023. 70(3). 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1076445>.
17. Tikhomirova I.A., Korshunova A.A., Lemehova V.A. Capabilities of portable laser analyzers in assessing the state of microcirculation and its regulatory mechanisms. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024. 23 (4). 105–113. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113>. in Russian.
18. Ryzhkova E.G., Morgunova T.B., Ryzhkov I.A., Fadeyev V.V. Spatial heterogeneity of skin perfusion and reproducibility of Laser Doppler flowmetry results with thermal functional tests in healthy volunteers. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024. 23 (4). 30–38. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38>. in Russian.
19. Agapov K.V. Assessment and Methods of Blood Loss Correction during Liposuction: [Dissertation ... Candidate of Medical Sciences]. Moscow: Institute of Advanced Training, Federal Department of Medbioextrem under the Ministry of Health of the Russian Federation, 2004. in Russian.
20. Khonsary S.A. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York City. Published by: Mc Graw Hill. 2023.
21. Maitesyan L.A. Complications after liposuction: current state of the problem (literature review). *Medical alphabet*. 2024. 9. 83–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-83-86>. in Russian.
22. Ladozhskaya-Gapeenko E.E. Microcirculation dysfunction in critical conditions (literature review). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2024. 21 (6). 116–121. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-116-121>.
23. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical Care*. 2016. 20 (319). 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1485-0>. PMID: 27765054. PMCID: PMC5073467.

Сведения об авторах:

1. **Гайдаров Алексей Евгеньевич**, ассистент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, e-mail: aegaidarov@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-3561-8534, AuthorID РИНЦ: 1064414.
2. **Александр Валерьевич Кулигин**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, e-mail: avkuligin@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-5705-215X, Researcher ID: AAD-9401-2021, Author ID РИНЦ: 360380, Author ID Scopus: 57190874563.
3. **Семенова Екатерина Сергеевна**, ассистент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, e-mail: katerin2101@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-2514-3946, Researcher ID: PTF-1666-2026.
4. **Кобзарь Игорь Геннадьевич**, генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр», e-mail: kobzarig@lancetgel.ru, ORCID ID: 0000-0002-7307-1972.
5. **Зеулина Екатерина Евгеньевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, e-mail: zeulina@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1297-5123, Researcher ID: AAD-3279-2021, Author ID РИНЦ: 734795, Author ID Scopus: 57216414375.

Author information:

1. **Gajdarov A.E.**, Assistant of the Department of Emergency Medicine Anesthesiology and Intensive Care and Simulation Technologies in Medicine, e-mail: aegaidarov@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-3561-8534, AuthorID RSCI: 1064414.
2. **Kuligin A.V.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine Anesthesiology and Intensive Care and Simulation Technologies in Medicine, e-mail: avkuligin@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-5705-215X, Researcher ID: AAD-9401-2021, Author ID RSCI: 360380. Author ID Scopus: 57190874563.
3. **Semenova E.S.**, Assistant of the Department of Emergency Medicine Anesthesiology and Intensive Care and Simulation Technologies in Medicine, e-mail: katerin2101@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-2514-3946, Researcher ID: PTF-1666-2026.
4. **Kobzar` I.G.**, General Director of the Limited Liability Company «Multidisciplinary Medical Center», e-mail: kobzarig@lancetgel.ru, ORCID ID: 0000-0002-7307-1972.
5. **Zeulina E.E.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine Anesthesiology and Intensive Care and Simulation Technologies in Medicine, e-mail: zeulina@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1297-5123, Researcher ID: AAD-3279-2021, Author ID RSCI: 734795, Author ID Scopus: 57216414375.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_26

УДК: 616.32, 616-06, 616-07

3.1.18 – Внутренние болезни.

¹Дамбаева Б.Б., ¹Онучина Е.В., ²Темникова И.В., ³Зароднюк Т.С., ³Горнов А.Ю., ²Козлова Н.А.**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО
АПНОЭ СНА**

¹ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, 664049, Россия, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100;

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Иркутск», 664005, Россия, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Боткина, стр. 10;

³ФГБУ науки «Институт динамики систем и теории управления им. В.М. Матросова СО РАН», 664033, Россия, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 134

Цель исследования: оценить клинико-функциональные особенности при коморбидности ГЭРБ и СОАС.

Материалы и методы. В исследование были включены 144 пациента с верифицированной ГЭРБ. Всем участникам проводили сбор анамнеза, антропометрию, анкетирование (GERDQ, Берлинский опросник для выявления апноэ), эзофагогастродуоденоскопию и суточную рН-импедансометрию пищевода. Пациентам с высоким риском СОАС по опроснику выполняли кардио-респираторный мониторинг для подтверждения диагноза. С помощью многофакторного дискриминантного анализа нами выделен комплекс признаков и разработана математическая модель, позволяющая определить вероятность наличия рефлюкс-ассоциированного апноэ сна у пациентов с ГЭРБ. Для подтверждения результатов дискриминантного анализа и коррекции влияния исходных различий в антропометрических показателях дополнительно применен метод многофакторной логистической регрессии.

Результаты. У пациентов с коморбидностью ГЭРБ и СОАС были достоверно выше показатели ИМТ, окружности талии, чаще встречалась патология ЛОР-органов. По данным рН-импедансометрии, в этой группе выявлены различия по показателям: более высокие значения общего АЕТ, большее количество проксимальных смешанных слабокислых рефлюксов и время экспозиции болюса в положении лежа, более низкие значения индекса PSPW, СНБИ в проксимальном отделе пищевода. На основе многофакторного дискриминантного анализа были выделены 8 ключевых прогностических признаков и разработаны две функции ($F_1 > F_2$). Чувствительность метода составила 98,43%, специфичность – 97,44%. Многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой на ИМТ и окружность талии подтвердил сохранение значимых различий в ключевых показателях рефлюкса между группами.

Заключение. Полученные в работе данные подтверждают потенциальное значение ослабления объемного и химического клиренса пищевода (снижение индекса PSPW, увеличение времени экспозиции болюса), нарушения целостности эпителиального барьера в проксимальном отделе пищевода (снижение СНБИ в проксимальном отделе) и преобладания проксимальных слабокислых ночных рефлюксов при коморбидности ГЭРБ и СОАС.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ сна, рН-импедансометрия пищевода, средний ночной базальный импеданс, индекс пост-рефлюкс глоток-индуцированной перистальтической волны, время экспозиции болюса

¹Dambaeva B.B., ¹Onuchina E.V., ²Temnikova I.V., ³Zarodnyuk T.S., ³Gornov A.Yu., ²Kozlova N.A.

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

¹*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 100 Yubileyny, Irkutsk, Russia, 664049*

²*Private Healthcare Facility of Russian Railways "RZD Medicine", 10 Botkin St., Irkutsk, Russia, 664005*

³*Matrosov Institute of System Dynamics and Control Theory of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 134 Lermontov St., Irkutsk, Russia, 664033*

Objective. To evaluate the clinical and functional features of GERD and OSAS comorbidity.

Materials and methods. The study included 144 patients with verified GERD. All participants underwent medical history taking, anthropometry, questionnaire surveys (GERDQ, Berlin Questionnaire for apnea), esophagogastroduodenoscopy and 24-hour esophageal pH-impedance monitoring. Patients identified as high risk for OSAS by the questionnaire underwent cardiorespiratory monitoring to confirm the diagnosis. Using multivariate discriminant analysis, we identified a set of features and developed a mathematical model to determine the probability of reflux-associated sleep apnea in patients with GERD. To confirm the results of discriminant analysis and adjust for initial differences in anthropometric parameters, multivariate logistic regression analysis was additionally applied.

Results. Patients with GERD and OSAS comorbidity had significantly higher BMI, waist circumference, and a higher prevalence of otolaryngological pathology. According to pH-impedance monitoring, this group showed statistically significant differences: higher total AET, a higher number of proximal mixed weakly acidic reflux episodes, longer bolus exposure time in the supine position, as well as lower index PSPW and MNBI in the proximal esophagus. Multivariate discriminant analysis identified 8 key predictive features and developed two functions ($F_1 > F_2$). The method demonstrated a sensitivity of 98,43% and specificity of 97,44%. Multivariate logistic regression analysis adjusted for BMI and waist circumference confirmed the preservation of significant differences in key reflux parameters between the groups.

Conclusion. The obtained data confirm the potential significance of impaired volume and chemical esophageal clearance (decreased PSPW index, increased bolus exposure time), disrupted epithelial barrier integrity in the proximal esophagus (decreased proximal MNBI), and the predominance of proximal weakly acidic nocturnal reflux in GERD and OSAS comorbidity.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea syndrome, esophageal pH-impedance monitoring, mean nocturnal baseline impedance, post-reflux swallow-induced peristaltic wave index, bolus exposure time

Актуальность. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространённая хроническая патология органов пищеварения, патогенетической основой которой является ретроградный заброс желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод [1]. В структуру ее клинических проявлений, помимо пищеводных, входят внепищеводные синдромы, включая функциональные и воспалительные нарушения со стороны верхних и нижних отделов респираторного тракта [2].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) считают одной из наиболее распространенных патологий сна. СОАС характеризуется повторяющимися эпизодами полной остановки дыхания или существенного снижения дыхательного потока во сне при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей [3]. СОАС связан с повышенными рисками сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, метаболических и онкологических заболеваний. СОАС так же ассоциирован с когнитивными нарушениями, аффективными расстройствами, высоким риском производственных травм и дорожно-транспортных происшествий [4].

СОАС и ГЭРБ – высоко распространённые заболевания, а совместное их течение вызывает интерес для исследования ввиду серьёзных осложнений и сокращения общей продолжительности жизни. СОАС выявляют у 38,9% пациентов с ГЭРБ [5]. В свою очередь, при СОАС в 2 раза чаще диагностируют ГЭРБ [6, 7, 8]. Обе патологии вступают в порочный круг с возможной инициацией и

интенсификацией друг друга [9]. У пациентов с СОАС при коморбидности с ГЭРБ выше индекс апноэ/гипопноэ, продолжительность апноэ, минимальная сатурация во сне, индекс десатурации и худшая эффективность сна, по сравнению с монопатологией СОАС [10]. При коморбидности ГЭРБ с СОАС повышается риск развития тяжелого эрозивного эзофагита и пищевода Барретта [11, 12, 13, 14].

Между тем, СОАС, в целом, и при ГЭРБ, в частности, своевременно не выявляют [15]. Только у одного из пятидесяти пациентов верифицируют и лечат СОАС [16]. В проспективных когортных наблюдениях среди пациентов, не получавших лечение, показатель смертности при СОАС достигал 6% в ближайшие 5–8 лет, при этом наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые события [17].

Таким образом, высокая частота коморбидности ГЭРБ и СОАС, их взаимноеотягощающее влияние и низкая выявляемость СОАС у пациентов с ГЭРБ определяют необходимость углубленного изучения клинико-функциональных особенностей сочетания данных патологий.

Целью исследования было оценить клинико-функциональные особенности при коморбидности ГЭРБ и СОАС.

Материалы и методы. Для создания обучающей выборки обследованы пациенты, находящиеся на стационарном лечении в терапевтическом и гастроэнтерологическом отделениях ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Иркутск». Дизайн исследования показан на рисунке 1.

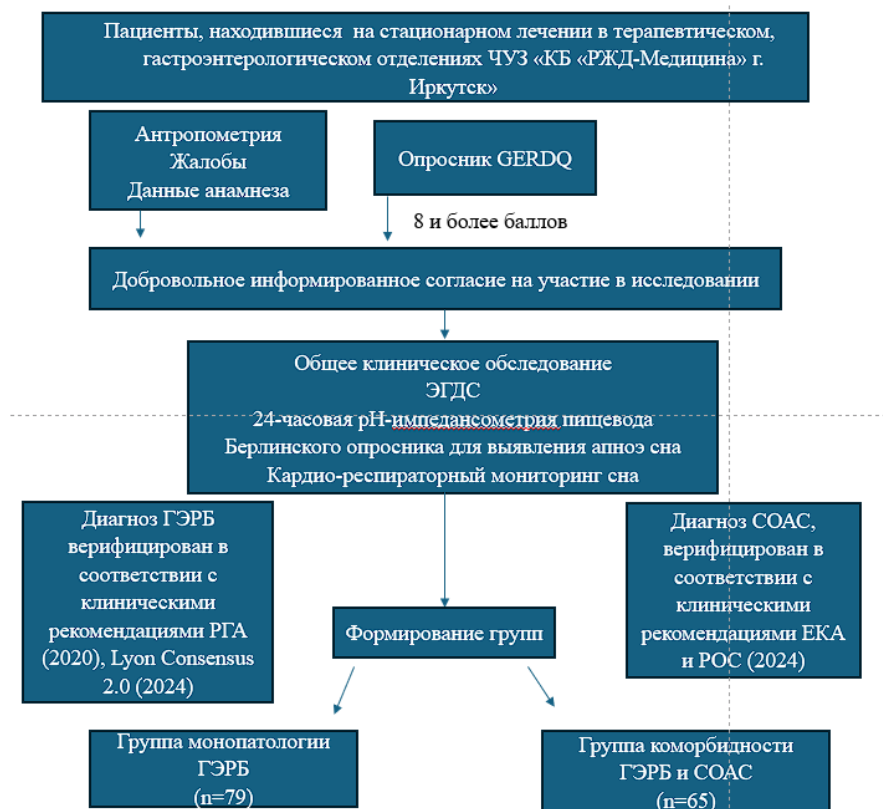


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

Пациентам был проведен сбор жалоб для выявления пищеводных и внепищеводных синдромов ГЭРБ (в том числе в ночное время), анамнеза, определение антропометрических данных и анкетирование по опроснику GERDQ. Пациентов, имеющих в анамнезе верифицированную ГЭРБ, а также набравших 8 и более баллов по опроснику GERDQ, отбирали на следующий этап исследования. Всем пациентам выполняли ЭГДС на аппарате OLYMPUS GIF-H180 по стандартной методике со взятием биопсии и анализом 4-х биоптатов слизистой оболочки (СО) желудка, с последующим типированием хронического гастрита и диагностикой инфекции *H.pylori* двумя методами. 24-часовая

pH-импедансометрия пищевода выполнена на импедансоацидомониторе (ЗАО НПП «Исток-Система») с установкой зонда ZpH-3 на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера (НПС) по уровню базального импеданса.

Оценивали общепринятые показатели характеристик рефлюксов (физические и химические свойства, их протяженность), клиренс пищевода и состояние эпителиального барьера.

ГЭРБ диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020) и Lyon Consensus 2.0 (2024).

Всем пациентам проводили скрининг на СОАС с помощью Берлинского опросника для выявления апноэ сна. Пациенты, у которых были выявлены две или более положительных категории, относились к группе высокого риска СОАС. Для подтверждения диагноза данной группе выполняли кардиореспираторное мониторирование. СОАС диагностировали согласно критериям Европейской ассоциации кардиологов и Российского общества сомнологов (2024).

Для оценки выраженности рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР-органов применяли опросник RSI. Интенсивность пищеводных и внепищеводных симптомов определяли по 5-балльной шкале Лайкерта.

Критериями включения в исследование были: добровольное информированное согласие пациента; возраст 18–65 лет; сумма баллов по опроснику GERDQ ≥ 8 ; не эрозивная и эрозивная рефлюксная болезнь.

Критерии невключения: наличие противопоказаний для проведения 24-часовой pH-импедансометрии пищевода и ЭГДС; эзофагиты и расстройства моторики пищевода иного происхождения; пищевод Барретта; эндоскопические и хирургические вмешательства на верхних отделах ЖКТ; обструктивные заболевания и состояния верхних и нижних дыхательных путей; острые и хронические инфекционные и неинфекционные заболевания тяжелой степени или в фазе обострения; онкологическая патология; беременность, лактация.

Таким образом, в исследование вошли пациенты с монопатологией ГЭРБ (группа 1) и с коморбидностью ГЭРБ и СОАС (группа 2).

Статистический анализ данных проводили с применением Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение количественных признаков проверяли с помощью критериев Шапиро–Уилка. Распределение в выборке не удовлетворяло требованиям параметрического анализа. Результаты представили в формате медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для построения диагностической модели был задействован метод дискриминантного анализа. Для подтверждения результатов дискриминантного анализа и коррекции влияния исходных различий антропометрических показателей (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)) дополнительно применен метод многофакторной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ИГМАПО МЗ РФ, протокол № 10 от 26.12.2019.

Результаты. Всего в исследование вошло 144 пациента. Группа 1 (монопатология ГЭРБ) состояла из 79 пациентов, группа 2 (коморбидности ГЭРБ и СОАС) включила 65 пациентов. Характеристика исследуемых групп представлена в таб. 1. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика групп монопатологии ГЭРБ и коморбидности ГЭРБ и СОАС

Характеристика	Группа 1 (монопатологии ГЭРБ) n = 79	Группа 2 (коморбидности ГЭРБ и СОАС) n = 65	p
Пол муж/жен	41/38	35/30	0,29
Возраст, лет Me [Q25; Q75]	48 [35,5; 54,5]	47 [40; 57]	0,36
ИМТ, кг/м ² Me [Q25; Q75]	26 [22; 30,1]	29,2 [26; 33]	0,007

Окружность талии, см Me [Q25; Q75]	80 [70; 90,5]	93,9 [80; 108]	0,000
Окружность шеи, см Me [Q25; Q75]	37,2 [35; 40]	39,7 [37,5; 42]	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Сравнивая антропометрические данные, установили, что ИМТ (29,2 [26; 33] против 26 [22; 30,1], $p = 0,007$), окружность талии (93,9 [80;108] против 80 [70; 90,5], $p = 0,00007$), окружность шеи (ОШ) (39,7 [37,5; 42] против 37,2 [35; 40], $p = 0,001$) были достоверно выше в группе 2. При сравнении сопутствующей патологии в группе 2 достоверно чаще встречали внепищеводные ЛОР-синдромы ($p = 0,0001$).

Таблица 2.

Сравнение показателей суточной рН-импедансометрии пищевода групп монопатологии ГЭРБ и коморбидности ГЭРБ и СОАС (Me [Q25; Q75])

Показатели	Группа 1	Группа 2	p
АЕТ общий, %	2 [0,51; 5]	5,9 [1,3; 11,2]	0,01
Показатель Demeester	7,6 [2,9; 20,1]	22,7 [5,2; 41,8]	0,09
Рефлюксы длительностью более 5 мин.	1 [0; 3]	4 [0,5; 6]	0,03
Общее количество рефлюксов	61 [49; 78]	70 [61; 113]	0,17
Общее количество рефлюксов в положении лежа	5 [2; 7,5]	9,5 [7; 17]	0,001
Общее количество рефлюксов до 19 см выше НПС в положении лежа	1 [0; 3]	2,5 [1; 5]	0,06
Жидкие рефлюксы до 19 см выше НПС в положении лежа	0,5 [0; 2]	0 [0; 1]	0,9
Смешанные рефлюксы до 19 см выше НПС в положении лежа	0 [0; 1]	2 [0; 3]	0,01
Кислые рефлюксы до 19 см выше НПС в положении лежа	1 [0; 2]	0 [0; 2]	0,6
Слабокислые рефлюксы до 19 см выше НПС в положении лежа	0	1 [0; 3]	0,001
Индекс PSPW, %	56,1 [48,3; 66,1]	31,6 [22,5; 33,9]	0,001
СНБИ на уровне Z7, кОм	5,1 [3,5; 6,8]	3,6 [2,9; 4,3]	0,015
ВЕТ в положении лежа, %	0,09 [0,04; 0,19]	0,18 [0,12; 0,29]	0,03

Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; НПС – нижний пищеводный сфинктер; АЕТ – время закисления пищевода; индекс PSPW – индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны; СНБИ – средний ночной базальный импеданс; ВЕТ – время экспозиции болюса.

Анализируя результаты суточной рН импедансометрии, установили (табл. 2), что в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС были статистически значимо выше: время закисления пищевода с $pH < 4$ (АЕТ), число рефлюксов длительностью более 5 мин, общее количество рефлюксов в положении лежа, число смешанных рефлюксов до 19 см выше НПС и слабокислых рефлюксов до 19 см выше НПС в положении лежа. Показатели, отражающие эффективность клиренса и косвенно позволяющие судить о моторике пищевода, были значимо хуже в группе 2: время экспозиции болюса (ВЕТ) в положении лежа ($p = 0,03$) и индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (индекс PSPW) ($p = 0,001$). В группе 2 зарегистрировано снижение показателя среднего ночного базального импеданса (СНБИ) на уровне 17 см выше НПС, являющегося маркером состоятельности эпителиального барьера слизистой оболочки пищевода ($p = 0,015$).

Таким образом, была создана обучающая выборка, включающая пациентов с монопатологией ГЭРБ и коморбидностью ГЭРБ и СОАС, для моделирования методом дискриминантного анализа. Дискриминантный анализ – методика, ориентированная на решение задачи классификации с особым видом представления результата – на основе сравнения выходов двух формул (микромоделей), количественное соотношение которых и кодирует ответ, является ли конкретный пациент больным или здоровым.

Многофакторный дискриминантный анализ позволил определить среди полученных клинических,

морфологических, функциональных данных наиболее значимые признаки ($p < 0,05$ по F-критерию), характеризующие сочетание у пациентов ГЭРБ с СОАС. Точность группирования составила 92,22 %. Информативность отобранных признаков и коэффициенты классифицирующих функций представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

Таблица 3

Итоги анализа дискриминантных функций с оценкой информативности признаков

Признак	λ - Уилкса	Частная	F-исключения	p
ИМТ, кг/м ²	0,928	0,917	3,95	0,052
Наличие патологии ЛОР-органов	0,667	0,636	25,47	<0,00001
Окружность талии, см	0,904	0,891	5,41	0,024
АЕТ общий, %	0,714	0,687	20,39	<0,0001
СНБИ на уровне Z7, кОм	0,795	0,772	13,16	0,001
Количество слабокислых рефлюксов до 19 см выше НПС в положении лежа	0,979	0,974	1,09	0,302
Индекс PSPW, %	0,931	0,922	3,77	0,058
ВЕТ в положении лежа, %	0,863	0,848	8,09	0,006

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЕТ – время закисления пищевода; СНБИ – средний ночной базальный импеданс; НПС – нижний пищеводный сфинктер; индекс PSPW – индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны; ВЕТ – время экспозиции болюса.

Таблица 4

Коэффициенты линейных классифицирующих функций

Признак	Группа 1	Группа 2
ИМТ, кг/м ²	0,040	-0,0118
Наличие патологии ЛОР-органов	0,098	0,005
Окружность талии, см	0,264	0,228
АЕТ общий, %	0,292	0,079
СНБИ на уровне Z7, кОм	-0,0140	-0,0416
Количество слабокислых рефлюксов до 19 см выше НПС в положении лежа	-0,2034	-0,1342
Индекс PSPW, %	0,387	0,369
ВЕТ в положении лежа, %	0,254	0,026
Константа	-5,7664	-0,1054

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЕТ – время закисления пищевода; СНБИ – средний ночной базальный импеданс; НПС – нижний пищеводный сфинктер; индекс PSPW – индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны; ВЕТ – время экспозиции болюса.

С учетом исходной несопоставимости групп по показателям ИМТ и окружности талии был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой на данные антропометрические параметры. Установлено, что различия в ключевых показателях рефлюкса между группами сохраняются (табл. 5).

Таблица 5

Информативные признаки, полученные методами дискриминантного анализа и логистической регрессии

№	Информативные признаки. Дискриминантный анализ	Информативные признаки Логистическая регрессия
1	ИМТ, кг/м ²	ИМТ, кг/м ²
2	Наличие патологии ЛОР-органов	Наличие патологии ЛОР-органов
3	Окружность талии, см	Окружность талии, см
4	АЕТ, %	АЕТ, %

5	Индекс PSPW, %	индекс PSPW, %
6	ВЕТ в положении лежа, %.	ВЕТ в положении лежа, %.
7	Показатель СНБИ на уровне 17 см выше НПС, кОм	
8	Количество слабокислых рефлюксов на 19 см выше НПС в положении лежа	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЕТ – время закисления пищевода; СНБИ – средний ночной базальный импеданс; НПС – нижний пищеводный сфинктер; индекс PSPW – индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны; ВЕТ – время экспозиции болюса.

Из таблицы видно, что 6 признаков совпали. Это говорит об информативности исходного материала, представленного для исследования, т.е. указывает на то, что признаки выявления вероятности наличия СОАС у пациентов с ГЭРБ были выбраны правильно.

Результат частотного анализа, который осуществлялся при сравнении решений, проведенных методами дискриминантного анализа и логистической регрессии, вынесен в таблице 6. Оценка качества классификации двумя методами продемонстрировала сопоставимо высокие результаты (табл. 6), что обосновывает возможность их практического применения.

Таблица 6

Оценка качества классификаций двух статистических методов (дискриминантный анализ и логистическая регрессия)

Виды вероятностей	Дискриминантный анализ	Логистическая регрессия
Чувствительность	98,43%	97,55%
Специфичность	97,44%	97,95%
Безошибочность	92,22%	97,77%

С учетом полученных коэффициентов сформированы две дискриминантные модели:

$$F_1 = -5,7664 + 0,0402 \times X_1 + 0,0983 \times X_2 + 0,2635 \times X_3 + 0,2921 \times X_4 - 0,0140 \times X_5 - 0,2034 \times X_6 + 0,3871 \times X_7 + 0,2535 \times X_8,$$

$$F_2 = -0,1054 - 0,0118 \times X_1 + 0,0053 \times X_2 + 0,2278 \times X_3 + 0,0791 \times X_4 - 0,0416 \times X_5 - 0,1342 \times X_6 + 0,3693 \times X_7 + 0,0256 \times X_8, \text{ где}$$

$X_1 \dots X_8$ – градации и числовые значения предикторов:

X_1 – ИМТ по Кетле, кг/м²;

X_2 – наличие патологии ЛОР-органов: нет – 0, есть – 1;

X_3 – окружность талии, см;

X_4 – АЕТ общий, %;

X_5 – показатель СНБИ на уровне Z7, кОм;

X_6 – количество слабокислых рефлюксов на 19 см выше НПС в положении лежа;

X_7 – индекс PSPW, %;

X_8 – ВЕТ в положении лежа, %.

При абсолютной величине $F_1 > F_2$ прогнозируют высокую вероятность диагностики рефлюкс-ассоциированного апноэ сна у пациентов с ГЭРБ, а при $F_1 < F_2$ – низкую вероятность.

Обсуждение. Разработанная нами диагностическая модель рефлюкс-ассоциированного СОАС у пациентов с ГЭРБ, с чувствительность 98,43%, специфичность 97,44%, включала следующие отличительные признаки коморбидности ГЭРБ и СОАС: ИМТ, ОТ, наличие патологии ЛОР-органов, АЕТ общий, СНБИ на уровне Z7, количество слабокислых рефлюксов на 19 см выше НПС в положении лежа, индекс PSPW, ВЕТ в положении лежа. Проведенный анализ многофакторной логистической регрессии показал устойчивость полученных результатов с учетом антропометрических показателей (ИМТ, ОТ) как потенциальных смешивающих факторов. Неполное совпадение наборов признаков, полученных методами дискриминантного анализа и логистической регрессии, является ожидаемым и объясняется различиями в математических подходах. Сохранение

значимости ключевых параметров рН-импедансометрии (АЕТ, PSPW, ВЕТ) после поправки на ИМТ и ОТ подтверждает, что выявленные усиление факторов агрессии и ослабление защитных механизмов связаны с наличием СОАС, а не только с более высокими индексом массы тела и окружностью талии у пациентов этой группы. Сопоставимые результаты двух методов свидетельствуют о надежности исходных данных, адекватности выбранного методического подхода и обосновывают клиническое применение модели.

ИМТ вошел в математическую модель как значимый признак, что согласуется с данными литературы о роли ожирения в патогенезе обоих заболеваний [1; 3]. Ожирение способствует повышению внутрибрюшного давления, провоцируя рефлюкс, и при отложении жировой ткани в верхней части тела и вокруг шеи сопровождается сужением верхних дыхательных путей [18], ограничивая движения грудной клетки и уменьшая жизненную емкость легких [19]. Кроме того, висцеральное ожирение ассоциировано с системным низкоуровневым воспалением и метаболическими нарушениями, которые могут влиять на тонус мышц верхних дыхательных путей [20] и частоту транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера [6].

В нашей модели патология ЛОР-органов являлась маркером определенного паттерна рефлюксов. Известно, что для пациентов с ЛОР-синдромами характерны ночные проксимальные рефлюксы [21]. Рефлюктат, достигая проксимальных отделов пищевода и глотки, вызывает и поддерживает воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что способствует их отеку и повышению коллапсируемости. Воспаление может усугублять нарушение моторики и чувствительности слизистой оболочки глотки и гортани.

Общее время закисления отражает продолжительность воздействия кислого рефлюктата на слизистую дистального отдела пищевода. Раздражение хеморецепторов дистального отдела пищевода при его закислении активирует ваго-вагальный рефлекс, который через стимуляцию афферентных волокон блуждающего нерва индуцирует бронхоспазм даже при отсутствии микроаспирации желудочного содержимого [22]. Длительное закисление при коморбидности ГЭРБ и СОАС способствует усилению вагусной афферентации [9].

В дискриминантной модели установлена значимость слабокислых ночных рефлюксов в отличие от кислотных, достигающих проксимальных отделов пищевода, для коморбидности ГЭРБ и СОАС. Слабокислый рефлюктат (содержащий, в том числе, желчные кислоты и панкреатические ферменты) обладает большим повреждающим потенциалом [23], а достижение рефлюктатом уровня глотки (19 см выше НПС) прямо коррелирует с риском аспирации и рефлекторных нарушений дыхания [23].

Индекс PSPW отражает эффективность удаления рефлюктата из пищевода за счет вторичной перистальтики, вызываемой глотательными движениями в ответ на рефлюкс, и служит показателем химического клиренса и моторной функции пищевода. Низкий индекс PSPW свидетельствует о нарушении способности пищевода быстро нейтрализовать рефлюктат после его заброса. В группе коморбидности этот показатель был достоверно снижен, что указывает на нарушение защитных механизмов пищевода, ведущее к пролонгированному контакту рефлюктата со слизистой пищевода и усилению его патогенного влияния [24].

Время экспозиции болюса характеризует эффективность объемного клиренса — способность пищевода эвакуировать попавший в него рефлюктат. Увеличение ВЕТ в ночное время у пациентов с коморбидностью указывает на значительное замедление объемного клиренса пищевода в горизонтальном положении. Это создает условия для более длительного контакта рефлюктата со слизистой, его проксимального распространения и, как следствие, повышает риск рефлюкс-индуцированных нарушений дыхания [25].

СНБИ на уровне Z7 отражает целостность слизистой оболочки проксимального отдела пищевода. Низкие значения СНБИ указывают на повреждение слизистого слоя и повышение его проницаемости [26]. В нашем исследовании в группе коморбидности показатели СНБИ в проксимальном отделе были достоверно ниже, чем при изолированной ГЭРБ. Это свидетельствует о более тяжелом и протяженном повреждении слизистой, что способствует воздействию рефлюктата на чувствительные зоны не только в дистальном отделе пищевода, запуская рефлекторный бронхоспазм и обструкцию дыхательных путей.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что коморбидность ГЭРБ и СОАС представляет собой отдельный клинико-функциональный фенотип, по сравнению с монопатологией ГЭРБ характеризующийся более выраженными показателями ИМТ и окружности талии, частым наличием рефлюкс-ассоциированной ЛОР-патологии, ослаблением клиренса пищевода (снижение индекса PSPW, увеличение BET) и нарушением эпителиального барьера (снижение СНБИ) на фоне преобладания проксимальных слабокислых ночных рефлюксов. Многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой на ИМТ и ОТ подтвердил независимую значимость ключевых параметров (АЕТ, индекс PSPW, BET) и сохранение различий между группами после учета антропометрических факторов. Высокая сопоставимость результатов двух методов – дискриминантного анализа и логистической регрессии – (совпадение 6 из 8 предикторов, чувствительность/специфичность >97%) подтверждает надежность исходных данных. При этом признаки, не вошедшие в финальную логистическую модель (СНБИ, слабокислые рефлюксы), сохраняют свою информативность в дискриминантном анализе за счет учета их совместного влияния в комплексе с антропометрическими показателями.

Заключение. В данной работе выявлены особенности коморбидности ГЭРБ и СОАС, включающие показатели рН-импедансометрии, отражающие ослабление объемного и химического клиренса пищевода (повышение АЕТ, снижение индекса PSPW, увеличение времени экспозиции болюса в ночное время), нарушение целостности эпителиального барьера в проксимальном отделе пищевода (снижение СНБИ в проксимальном отделе) и преобладание проксимальных слабокислых ночных рефлюксов. Разработана математическая модель с использованием дискриминантного анализа, с высокой точностью разделяющая пациентов с монопатологией ГЭРБ и коморбидностью ГЭРБ и СОАС. Полученные данные позволяют использовать модель в качестве инструмента поддержки врачебных решений.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Дамбаева Б.Б. – 17% (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование; утверждение финального текста статьи).

Онучина Е.В. – 17% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; научное редактирование; утверждение финального текста статьи).

Темникова И.В. – 17% (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование; утверждение финального текста статьи).

Зароднюк Т.С. – 17% (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование; утверждение финального текста статьи).

Горнов А.Ю. – 17% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; научное редактирование; утверждение финального текста статьи).

Козлова Н.А. – 15% (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование; утверждение финального текста статьи).

Список литературы:

1. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U. et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 2. 10 (1). 5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
2. Fass R., Boeckxstaens G.E., El-Serag H. et al. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jul 29. 7 (1). 55. doi: 10.1038/s41572-021-00287-w.
3. Lee J.J., Sundar K.M. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung.* 2021. 199 (2). 87–101. doi:10.1007/s00408-021-00426-w.
4. Borsoi L., Armeni P., Donin G. et al. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. *PLoS One.* 2022. 17 (5). e0268677. doi:10.1371/journal.pone.0268677.
5. Basoglu O.K., Vardar R., Tasbakan M.S. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. *Sleep Breath.* 2015. 19 (2). 585–592. doi:10.1007/s11325-014-1051-4.
6. Pardak P., Filip R., Woliński J., Krzaczek M. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. *J Clin Med.* 2021 Nov 7. 10 (21). 5195. doi: 10.3390/jcm10215195.
7. Alharthi M.M., Altowairqi M.H., Alamri S.S. et al. Risk assessment of obstructive sleep apnea among gastroesophageal reflux disease patients in Taif, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2020 Mar 26. 9 (3). 1633–1639. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_882_19.
8. Wu Z.H., Yang X.P., Niu X. et al. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019. 23 (2). 389–397. doi:10.1007/s11325-018-1691-x.
9. Emilsson Ö.I., Aspelund T., Janson C. et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux and respiratory symptoms are increased in sleep apnoea: comparison with the general population. *BMJ Open Respir Res.* 2024. Mar. 25. 11 (1). doi: 10.1136/bmjresp-2023-002192.
10. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011. 41 (4). 1249–1253. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.061.
11. Elfanagely Y., Atsawarungruangkit A., Scharfen J. et al. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2021. 66 (11). 3689–3697. doi:10.1007/s10620-020-06709-1.
12. Hadi Y.B., Khan A.A., Naqvi S.F.Z. et al. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020. Mar. 35 (3). 408–411. doi: 10.1111/jgh.14779.
13. Lindam A., Kendall B.J., Thrift A.P. et al. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. *PLoS One.* 2015. 10 (6). doi:10.1371/journal.pone.0129836.
14. Leggett C.L., Gorospe E.C., Calvin A.D. et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014. 12 (4). doi:10.1016/j.cgh.2013.08.043.
15. Rundo J.V. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019. 86 (9). 2–9. doi:10.3949/ccjm.86.s1.02.
16. Kapur V., Strohl K.P., Redline S. et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002. 6 (2). 49–54. doi:10.1007/s11325-002-0049-5
17. Marin-Oto M., Vicente E.E., Marin J.M. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. *Multidiscip Respir Med.* 2019. 14 (21). 1–9. doi:10.1186/s40248-019-0186-3.
18. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002. 162. 893 – 900.
19. Lv R., Liu X., Zhang Y. et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther.* 2023. 8 (1). 218. doi:10.1038/s41392-023-01496-3.
20. Tasali E., Pamidi S., Covassin N. et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiometabolic Disease: Obesity,

- Hypertension, and Diabetes. *Circ Res.* 2025. 137 (5). 764. 787. doi:10.1161/CIRCRESAHA.125.325676.
21. Cui N., Dai T., Liu Y. et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2024. 30 (16). 2209. 2219. doi: 10.3748/wjg.v30.i16.2209.
 22. Абросимов В.Н., Пономарева И.Б., Низов А.А. и др. О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2018. 90 (8). 131–136. doi: 10.26442/terarkh2018908131-136.
 23. Liu L., Wang X., Zhang J. et al. Relationship Between Laryngopharyngeal Reflux and Obstructive Sleep Apnea in Adult Males. *J Voice.* 2023. 1997 (23). S0892. doi: 10.1016/j.jvoice.2023.09.018.
 24. Rogers B.D., Rengarajan A., Ribolsi M. et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index from pH-impedance monitoring associates with esophageal body motility and esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil.* 2021. 33 (2). 13973. doi:10.1111/nmo.13973.
 25. Borges L.F., Jagadeesan V., Goldberg H. et al. Abnormal Bolus Reflux Is Associated With Poor Pulmonary Outcome in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018. 24 (3). 395–402. doi:10.5056/jnm18023.
 26. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R. et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024. 73 (2). 361–371. doi:10.1136/gutjnl-2023-330616.

References:

1. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U. et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 2. 10 (1). 5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
2. Fass R., Boeckxstaens G.E., El-Serag H. et al. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jul 29. 7 (1). 55. doi: 10.1038/s41572-021-00287-w.
3. Lee J.J., Sundar K.M. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung.* 2021. 199 (2). 87–101. doi:10.1007/s00408-021-00426-w.
4. Borsoi L., Armeni P., Donin G. et al. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. *PLoS One.* 2022. 17 (5). e0268677. doi:10.1371/journal.pone.0268677.
5. Basoglu O.K., Vardar R., Tasbakan M.S. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. *Sleep Breath.* 2015. 19 (2). 585–592. doi:10.1007/s11325-014-1051-4.
6. Pardak P., Filip R., Woliński J., Krzaczek M. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. *J Clin Med.* 2021 Nov 7. 10 (21). 5195. doi: 10.3390/jcm10215195.
7. Alharthi M.M., Altowairqi M.H., Alamri S.S. et al. Risk assessment of obstructive sleep apnea among gastroesophageal reflux disease patients in Taif, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2020. Mar. 26. 9 (3). 1633–1639. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_882_19.
8. Wu Z.H., Yang X.P., Niu X. et al. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019. 23 (2). 389–397. doi:10.1007/s11325-018-1691-x.
9. Emilsson Ö.I., Aspelund T., Janson C. et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux and respiratory symptoms are increased in sleep apnoea: comparison with the general population. *BMJ Open Respir Res.* 2024. Mar. 25. 11 (1). doi: 10.1136/bmjresp-2023-002192.
10. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011. 41 (4). 1249-1253. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.061.
11. Elfanagely Y., Atsawarungrangkit A., Scharfen J. et al. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2021. 66 (11). 3689–3697. doi:10.1007/s10620-020-06709-1.
12. Hadi Y.B., Khan A.A., Naqvi S.F.Z. et al. Independent association of obstructive sleep apnea with

- Barrett's esophagus. J Gastroenterol Hepatol. 2020. Mar. 35 (3). 408–411. doi: 10.1111/jgh.14779.
13. Lindam A., Kendall B.J., Thrift A.P. et al. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. PLoS One. 2015. 10 (6). doi:10.1371/journal.pone.0129836.
 14. Leggett C.L., Gorospe E.C., Calvin A.D. et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014.12 (4). doi:10.1016/j.cgh.2013.08.043.
 15. Rundo J.V. Obstructive sleep apnea basics. Cleve Clin J Med. 2019. 86 (9). 2–9. doi:10.3949/ccjm.86.s1.02.
 16. Kapur V., Strohl K.P., Redline S. et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities// Sleep Breath. 2002. 6 (2). 49–54. doi:10.1007/s11325-002-0049-5
 17. Marin-Oto M., Vicente E.E., Marin J.M. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. Multidiscip Respir Med. 2019. 14 (21). 1–9. doi:10.1186/s40248-019-0186-3.
 18. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2002. 162. 893 – 900.
 19. Lv R., Liu X., Zhang Y. et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. Signal Transduct Target Ther. 2023. 8 (1). 218. doi:10.1038/s41392-023-01496-3.
 20. Tasali E., Pamidi S., Covassin N. et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiometabolic Disease: Obesity, Hypertension, and Diabetes. Circ Res. 2025. 137 (5). 764 – 787. doi:10.1161/CIRCRESAHA.125.325676.
 21. Cui N., Dai T., Liu Y. et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2024. 30 (16). 2209 – 2219. doi: 10.3748/wjg.v30.i16.2209.
 22. Abrosimov V.N., Ponomareva I.B., Nizov A.A. et al. On respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease. Terapevticheskii arkhiv. 2018. 90(8). 131–136. doi: 10.26442/terarkh2018908131-136.
 23. Liu L., Wang X., Zhang J. et al. Relationship Between Laryngopharyngeal Reflux and Obstructive Sleep Apnea in Adult Males. J Voice. 2023. 1997 (23). S0892. doi: 10.1016/j.jvoice.2023.09.018.
 24. Rogers B.D., Rengarajan A., Ribolsi M. et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index from pH-impedance monitoring associates with esophageal body motility and esophageal acid burden. Neurogastroenterol Motil. 2021. 33 (2). 13973. doi:10.1111/nmo.13973.
 25. Borges L.F., Jagadeesan V., Goldberg H. et al. Abnormal Bolus Reflux Is Associated With Poor Pulmonary Outcome in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Neurogastroenterol Motil. 2018. 24 (3). 395 – 402. doi:10.5056/jnm18023.
 26. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R. et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0// Gut. 2024. 73 (2). 361 – 371. doi:10.1136/gutjnl-2023-330616.

Информация об авторах:

1. **Дамбаева Баирма Баировна** – ассистент кафедры терапии, e-mail: lapsus5678calami@gmail.com, ORCID ID: 0009-0008-7667-6548.
2. **Онучина Елена Владимировна** – д.м.н., профессор кафедры терапии, e-mail: elonu@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1954-6639.
3. **Темникова Ирина Васильевна** – к.м.н., врач – оториноларинголог, e-mail: 4ivt@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-7112-6527.
4. **Зароднюк Татьяна Сергеевна** – к.т.н., старший научный сотрудник Института динамики систем и теории управления им. В.М. Матросова СО РАН, e-mail: tz@icc.ru, ORCID ID: 0000-0003-2170-689X.
5. **Горнов Александр Юрьевич** – д.т.н., главный научный сотрудник Института динамики систем и теории управления им. В.М. Матросова СО РАН, e-mail: gornov@icc.ru, ORCID ID: 0000-0002-8340-5729.
6. **Козлова Наталья Анатольевна** – заведующий гастроэнтерологическим отделением, e-mail: natalia-kozlova-75@mail.ru.

Author information:

1. **Dambaeva B.B.**, Assistant of the Department of Therapy, e-mail: lapsus5678calami@gmail.com, ORCID ID: 0009-0008-7667-6548.
2. **Onuchina E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy, e-mail: elonu@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1954-6639.
3. **Temnikova I.V.**, Candidate of Medical Sciences, otorinolaryngologist, e-mail: 4ivt@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-7112-6527.
4. **Zarodnyuk T.S.**, Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher at the Matrosov Institute of System Dynamics and Control Theory of the Siberian Branch, e-mail: tz@icc.ru, ORCID ID: 0000-0003-2170-689X.
5. **Gornov A.Yu.**, Doctor of Technical Sciences, Chief Researcher at the Matrosov Institute of System Dynamics and Control Theory of the Siberian Branch, e-mail: gornov@icc.ru, ORCID ID: 0000-0002-8340-5729.
6. **Kozlova N.A.**, Head of the Gastroenterology Department, e-mail: natalia-kozlova-75@mail.ru.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_39

УДК: 616.31-07:616-006:614.2

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Каюкова Е.В., Губик Е.А., Игнатенко Т.А.

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ В КАЧЕСТВЕ
МАРКЕРОВ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ****ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства****здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39 а****Резюме.**

Цель исследования: оценить у больных с онкологическими заболеваниями потенциал показателей, отражающих мышечную массу, по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, таких как площадь и индекс скелетных мышц, в качестве маркеров нутритивной недостаточности.

Материалы и методы исследования. Выполнено проспективное исследование среди онкологических больных. Стратификация на группы производилась по наличию диагностированной нутритивной недостаточности: в 1-ю группу включены лица с нутритивной недостаточностью ($n = 105$), во 2-ю – без ($n = 96$). Группы были однородными по возрастному, гендерным критериям, основному диагнозу, сопутствующей патологии. Методы исследования включали оценку риска нарушения питания с применением анкеты Nutritional Risk Screening-2002, проведение антропометрического обследования, измерение мышечной силы посредством ручного динамометра с вычислением силового индекса, а также тестирование скорости пяти последовательных подъемов со стула; определение мышечной массы с расчетом площади и индекса скелетных мышц по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с использованием программы RadiAnt DICOM VIEWER 2023.1; функциональные способности тестировались с помощью теста «4-метровой ходьбы». Статистическая обработка выполнена с применением IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Результаты. У онкологических больных с нутритивной недостаточностью выявлено снижение всех антропометрических показателей, уменьшение мышечной силы и функциональных возможностей. Среди показателей мышечной массы статистически значимые отличия получены как по индексу скелетных мышц, так и по площади скелетных мышц. У 45,8% больных с отрицательным результатом нутритивного скрининга, диагностировано снижение величины площади скелетных мышц по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, при этом функциональные возможности у этих пациентов соответствовали величинам больных с подтвержденной нутритивной недостаточностью. Впервые выявлены корреляционные связи между площадью скелетных мышц и маркерами нутритивной недостаточности.

Заключение. Учитывая широкое использование компьютерной томографии в онкологии, показатель площади скелетных мышц может быть рекомендован как дополнительный объективный диагностический критерий нутритивной недостаточности.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, площадь скелетных мышц, индекс скелетных мышц, мышечная масса, рак

Kayukova E.V., Gubik E.A., Ignatenko T.A.

**DIAGNOSTIC POTENTIAL OF MUSCLE MASS INDICATORS AS MARKERS OF NUTRITIONAL
INSUFFICIENCY IN CANCER PATIENTS****Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St., Chita, Russia,
672000****Abstract.**

The aim of the research. To research muscle mass indicators of computed tomography such as skeletal muscle area and index, as diagnostic markers of nutritional deficiency in cancer patients.

Materials and methods. A prospective study was performed on a sample of cancer patients. Group 1 –with

nutritional deficiency (n = 105), group 2 – without nutritional deficiency (n = 96). The groups were balanced by location of the primary tumor ($p > 0,05$), age ($p > 0,05$), gender ($p > 0,05$). Research methods: survey using the Nutritional Risk Screening-2002 questionnaire; anthropometry; study of muscle strength using a dynamometer; testing the speed of five consecutive rises from a chair; measurement of muscle mass by defining of skeletal muscle area, skeletal muscle mass index based on the findings to computed tomography using the program the RadiAnt DICOM VIEWER 2023.1; studying functional capabilities by of the “4-meter walk” test. Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Results. *All anthropometric indicators, muscle strength, functional capabilities were decreased in cancer patients with nutritional deficiency. Skeletal muscle area and mass index taking into account gender differences were decreased in cancer patients with nutritional deficiency. Skeletal muscle area value was decreased for 45,8% of patients with a negative result of nutritional screening. The functional capabilities in these patients had no different to the values of patients with confirmed nutritional deficiency. The correlations between Skeletal muscle area and markers of nutritional deficiency have been identified.*

Conclusion. *Given the widespread use of computed tomography, the area of skeletal muscles can be recommended as an additional objective diagnostic criterion for nutritional deficiency.*

Keywords: *nutritional deficiency, skeletal muscle area, skeletal muscle mass index, muscle mass, cancer*

Нутритивная недостаточность (НН) – неудовлетворительное поступление или усвоение в организме питательных веществ, опосредованное или не связанное с заболеванием, воспалением, голоданием [1].

Частота встречаемости НН среди онкологических пациентов велика и может достигать 80% при отдельных нозологиях. Значимость развития и усугубления НН среди когорты онкологических больных определяется повышением риска инфекционных осложнений, ухудшением переносимости специализированного лечения и снижением его эффективности, сокращением общей выживаемости и ухудшением качества жизни [2–6].

Одной из проблем в онкологии является гиподиагностика НН, когда у 70% онкологических больных НН остается незамеченной, что определяет возможность развития вышеуказанных последствий [6].

В России диагностика НН у онкологических больных осуществляется согласно рекомендациям Российского общества онкологов с использованием опросника Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), включающего в себя первичный нутритивный скрининг с оценкой индекса массы тела (ИМТ), потери массы тела за последние 3 месяца, объема потребляемой пищи на прошлой неделе, с учетом наличия «серьезного» заболевания. Заключительный этап скрининга включает в себе бальную оценку по 3-м степеням тяжести следующих критериев: объем питания, потеря веса, ухудшение общего состояния, а также тяжесть имеющейся патологии с учетом возраста больного [7]. Недостатками данного опросника являются: 1) использование только одной количественной категории – ИМТ, которая не всегда объективно отражает наличие НН у онкологических больных в связи с особенностями телосложения (экзоморфный тип телосложения), с наличием сопутствующей патологии и ее осложнений (ожирение, отеки), с проявлениями онкологического заболевания (опухолевая масса, асцит, плеврит, лимфостаз); 2) учет субъективных факторов, которые сам больной может игнорировать в связи с длительностью течения онкологического заболевания и неспецифичностью клинических симптомов НН (слабость, плохое самочувствие, объем потребляемой пищи); 3) отсутствие адаптации опросника к онкологическим больным.

С целью оценки состава тела человека в качестве диагностических критериев НН предлагается использовать другие антропометрические величины (толщина кожно-жировой складки (КЖС) под углом лопатки, над трицепсом, охват бедер, окружность мышц плеча над трицепсом), не всегда истинно отражающих состав тканей: объем мышечной и жировой ткани.

Количественные значения массы скелетных мышц, скорректированные с учетом роста и веса пациента и полученные на основании результатов компьютерной томографии (КТ), служат в современной практике критерием диагностики саркопении, отражающим состояние скелетной мускулатуры, однако не используются для оценки нутритивного статуса [7].

Индексы мышечной массы: SMA (показатель мышечной массы с расчетом площади поперечного

сечения скелетных мышц на уровне третьего поясничного позвонка (LIII)) и SMI (площадь поперечного сечения поясничной мышцы на уровне LIII с поправкой на квадрат роста), рассчитанные на основании КТ органов брюшной полости (ОБП), характеризуют общее состояние мышечной ткани организма [8].

Цель исследования: оценить потенциал показателей, отражающих мышечную массу, по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, таких как площадь и индекс скелетных мышц, у больных с онкологическими заболеваниями в качестве маркеров нутритивной недостаточности.

Материалы и методы исследования.

Выполнено проспективное исследование среди онкологических больных. Стратификация на группы производилась по наличию диагностированной НН: в 1-ю группу включены лица с НН ($n = 105$), во 2-ю – без ($n = 96$).

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; возраст старше 80 лет, декомпенсация соматических заболеваний, ECOG 4 (шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы); беременность.

Диагностика НН осуществлялась путем проведения предварительного и финального нутритивного скрининга с использованием шкалы NRS-2002 на основании рекомендаций Российского общества клинической онкологии. Группы были однородными по возрастному ($p > 0,05$), гендерному ($p > 0,05$) критериям, основному диагнозу ($p > 0,05$). сопутствующей патологии ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1.

Характеристика исследуемых групп

Фактор	1-я группа (НН+)	2-я группа (НН-)	χ^2 р
Возраст (лет)			
20–30	2 / 105 (1,9%)	1 / 96 (1,1%)	$\chi^2 = 0,254$; $p = 0,614$
31–40	6 / 105 (5,8%)	3 / 96 (3,1%)	$\chi^2 = 0,786$; $p = 0,375$
41–50	16 / 105 (15,2%)	8 / 96 (8,3%)	$\chi^2 = 2,274$; $p = 0,132$
51–60	14 / 105 (13,3%)	24 / 96 (25%)	$\chi^2 = 3,769$; $p = 0,052$
61–70	55 / 105 (52,4%)	46 / 96 (47,9%)	$\chi^2 = 0,400$; $p = 0,527$
71–80 лет	12 / 105 (11,4%)	14 / 96 (14,6%)	$\chi^2 = 0,443$; $p = 0,506$
Пол			
Мужской	66 / 115 (57%)	49 / 115 (43%)	$\chi^2 = 2,34$; $p = 0,126$
Женский	40 / 86 (47%)	46 / 86 (53%)	$\chi^2 = 0,92$; $p = 0,339$
Диагноз			
ЗНО желудка	22 / 105 (21 %)	17 / 96 (17,7%)	$\chi^2 = 0,337$; $p = 0,561$
ЗНО поджелудочной железы	10 / 105 (9,5%)	3 / 96 (3,1%)	$\chi^2 = 3,394$; $p = 0,065$
Рак эндометрия	3 / 105 (2,9%)	1 / 96 (1%)	$\chi^2 = 0,847$; $p = 0,357$
Рак молочной железы	2 / 105 (1,9%)	1 / 96 (1%)	$\chi^2 = 0,254$; $p = 0,614$
Рак шейки матки	2 / 105 (1,9%)	2 / 96 (2,1%)	$\chi^2 = 0,008$; $p = 0,928$
ЗНО кишечника	23 / 105 (21,9%)	14 / 96 (14,6%)	$\chi^2 = 1,790$; $p = 0,181$
ЗНО гортани	6 / 105 (5,7%)	8 / 96 (8,3%)	$\chi^2 = 0,531$; $p = 0,466$
ЗНО верхней челюсти	2 / 105 (1,9%)	1 / 96 (1 %)	$\chi^2 = 0,254$; $p = 0,614$
Метастазы без ВПО	2 / 105 (1,9%)	0 / 96 (0%)	$\chi^2 = 1,847$; $p = 0,174$
Рак легкого	7 / 105 (6,7%)	7 / 96 (7,3%)	$\chi^2 = 0,030$; $p = 0,862$
ЗНО языка	2 / 105 (1,9%)	1 / 96 (1%)	$\chi^2 = 0,254$; $p = 0,614$
Кардиоэзофагиальный рак	10 / 105 (9,6%)	8 / 96 (8,3%)	$\chi^2 = 0,087$; $p = 0,768$
ЗНО мягких тканей	2 / 105 (1,9%)	1 / 96 (1%)	$\chi^2 = 0,254$; $p = 0,614$
ЗНО головного мозга	0 / 105 (0%)	1 / 96 (1 %)	$\chi^2 = 1,099$; $p = 0,294$
ЗНО пищевода	3 / 105 (2,9%)	2 / 96 (2,1%)	$\chi^2 = 0,124$; $p = 0,725$
Рак щитовидной железы	3 / 105 (2,9%)	7 / 96 (7,3%)	$\chi^2 = 0,086$; $p = 0,149$

Рак яичка	1 / 105 (1%)	0 / 96 (0%)	$\chi^2 = 0,919$; p = 0,338
ЗНО слюнных желез	1 / 105 (1%)	3 / 96 (3,1%)	$\chi^2 = 1,214$; p = 0,271
ЗНО кожи	0 / 105 (0%)	8 / 96 (8,3%)	$\chi^2 = 9,113$; p = 0,003
Рак дна полости рта	2 / 105 (1,9%)	4 / 96 (4,2%)	$\chi^2 = 0,886$; p = 0,347
Рак губы	2 / 105 (1,9%)	5 / 96 (5,2%)	$\chi^2 = 1,628$; p = 0,202
Лимфома	0 / 105 (0%)	1 / 96 (1%)	$\chi^2 = 1,099$; p = 0,294
Рак небной миндалины	0 / 105 (0%)	1 / 96 (1%)	$\chi^2 = 1,099$; p = 0,294
Статус заболевания			
Первичный	49 / 94 (52%)	45 / 94 (48%)	$\chi^2 = 0,026$; p = 0,871
Предлеченный	57 / 107 (53%)	50 / 107 (47%)	$\chi^2 = 0,028$; p = 0,87
Сопутствующий диагноз			
Гипертоническая болезнь	63 / 105 (60%)	58 / 96 (60,4%)	$\chi^2 = 0,924$; p = 0,630
Ишемическая болезнь сердца	24 / 105 (22,9%)	37 / 96 (38,5%)	$\chi^2 = 2,204$; p = 0,138
ХСН	17 / 105 (16,2%)	42 / 96 (43,8%)	$\chi^2 = 11,406$; p = 0,001
ВБВНК	4 / 105 (3,8%)	1 / 96 (1,1%)	$\chi^2 = 1,529$; p = 0,216
ЯБ	3 / 105 (2,9%)	2 / 96 (2,1%)	$\chi^2 = 1,016$; p = 0,602
ГЭРБ	3 / 105 (2,9%)	0 / 96 (0%)	$\chi^2 = 2,729$; p = 0,099
Панкреатит	6 / 105 (5,7%)	3 / 96 (3,1%)	$\chi^2 = 0,734$; p = 0,392
Гастрит	11 / 105 (10,5%)	2 / 96 (2,1%)	$\chi^2 = 5,667$; p = 0,017
Желчекаменная болезнь	11 / 105 (10,5%)	9 / 96 (9,4%)	$\chi^2 = 0,046$; p = 0,831
Бронхит	1 / 105 (1,1%)	4 / 96 (4,2%)	$\chi^2 = 2,205$; p = 0,138
ХОБЛ	23 / 105 (21,9%)	17 / 96 (17,7%)	$\chi^2 = 0,455$; p = 0,5
Бронхиальная астма	1 / 105 (1,1%)	2 / 96 (2,1%)	$\chi^2 = 1,350$; p = 0,509
Сахарный диабет	8 / 105 (7,6%)	12 / 96 (12,5%)	$\chi^2 = 1,445$; p = 0,229
Мочекаменная болезнь	4 / 105 (3,8%)	4 / 96 (4,2%)	$\chi^2 = 0,025$; p = 0,874
Пиелонефрит	4 / 105 (3,8%)	5 / 96 (5,2%)	$\chi^2 = 0,260$; p = 0,61
Хроническая болезнь почек	5 / 105 (4,8%)	8 / 96 (8,3%)	$\chi^2 = 1,136$; p = 0,286
Анемия	8 / 105 (7,6%)	5 / 96 (5,2%)	$\chi^2 = 0,432$; p = 0,511
Ревматоидный артрит	0 / 105 (0%)	1 / 96 (1,1%)	$\chi^2 = 1,121$; p = 0,290
Хронический вирусный гепатит	1 / 105 (1,1%)	3 / 96 (3,1%)	$\chi^2 = 1,260$; p = 0,262
ECOG			
ECOG 0	5 / 105 (4,7%)	21 / 96 (21,9%)	$\chi^2 = 15,028$; p = 0,001
ECOG 1	54 / 105 (51,4%)	45 / 96 (46,9%)	$\chi^2 = 0,416$; p = 0,519
ECOG 2	34 / 105 (32,4%)	29 / 96 (30,2%)	$\chi^2 = 0,430$; p = 0,512
ECOG 3	12 / 105 (11,4%)	1 / 96 (1,1%)	$\chi^2 = 7,952$; p = 0,005
ECOG 4	5 / 105 (4,7%)	21 / 96 (21,9%)	$\chi^2 = 15,028$; p = 0,001

Примечание:

ЗНО – злокачественное новообразование;

метастазы без ВПО – метастазы без первично выявленного очага;

ECOG – шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей;

ЯБ – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Методы исследования.

Антропометрия с измерением: роста и веса (МП-60-ВДА-3040-Р-Здоровье, г. Москва); окружности плеча; толщины КЖС над трицепсом; толщины КЖС под углом лопатки (механический калипер,

г. Москва); расчетом ИМТ и дефицита массы тела (ДМТ) по формулам:

$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$

$\text{ДМТ} = 100\% \times (1 - \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (см)} - 100 - (\text{рост (см)} - 152) \times 0,2))$ – для мужчин;

$\text{ДМТ} = 100\% \times (1 - \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (см)} - 100 - (\text{рост (см)} - 152) \times 0,4))$ – для женщин.

Проведение функциональных тестов для определения мышечной силы:

- кистевая динамометрия проводилась с использованием динамометра ДК-100 (г. Нижний Тагил, 2022) с последующим расчетом силового индекса (%) по формуле:

$\text{силовой индекс (\%)} = (\text{сила кисти (ДаН)} \times 0,98) / \text{масса тела (кг)} \times 100\%$.

Выполнялось трехкратное измерение на доминантной руке, за результат принималась средняя величина.

Снижение показателя мышечной силы фиксировалось при значении менее 41 ДаН у мужчин и менее 21 ДаН у женщин;

- определение времени 5-кратного подъема со стула: пациенту предлагалось со скрещенными на груди руками встать со стула 5 раз. Время выполнения теста более 15 секунд считалось диагностическим критерием снижения мышечной силы.

Определение физических возможностей:

- тест 4-х метровый ходьбы: пациент должен был трижды преодолеть дистанцию в 4 метра обычным темпом. Зафиксированное минимальное время прохождения дистанции служило результатом теста, измеряемым в секундах. Недостаточный уровень физической активности устанавливался при показателе менее 8 секунд.

Определение мышечной массы по данным КТ.

Оценка мышечной массы осуществлялась на основе данных КТ ОБП с контрастированием методом расчета индексов SMA и SMI с использованием программного обеспечения RadiAnt DICOM VIEWER версии 2023.1 путем ручного обозначения области поперечного сечения скелетных мышц на уровне третьего поясничного позвонка (LIII).

КТ-изображения получены на томографе GE Optima CT660 (General Electric, Америка) с толщиной среза 0,6 мм. В аксиальном поперечном сечении на уровне LIII измерялась общая площадь поперечного сечения мышц (см²) в диапазоне от -29 до +150 единиц Хаунсфилда (HU) с включением: прямых, косых мышцы живота, поперечной мышцы живота, большой поясничной мышцы, мышцы, выпрямляющей позвоночник; квадратной мышцы поясницы (рисунок 1).

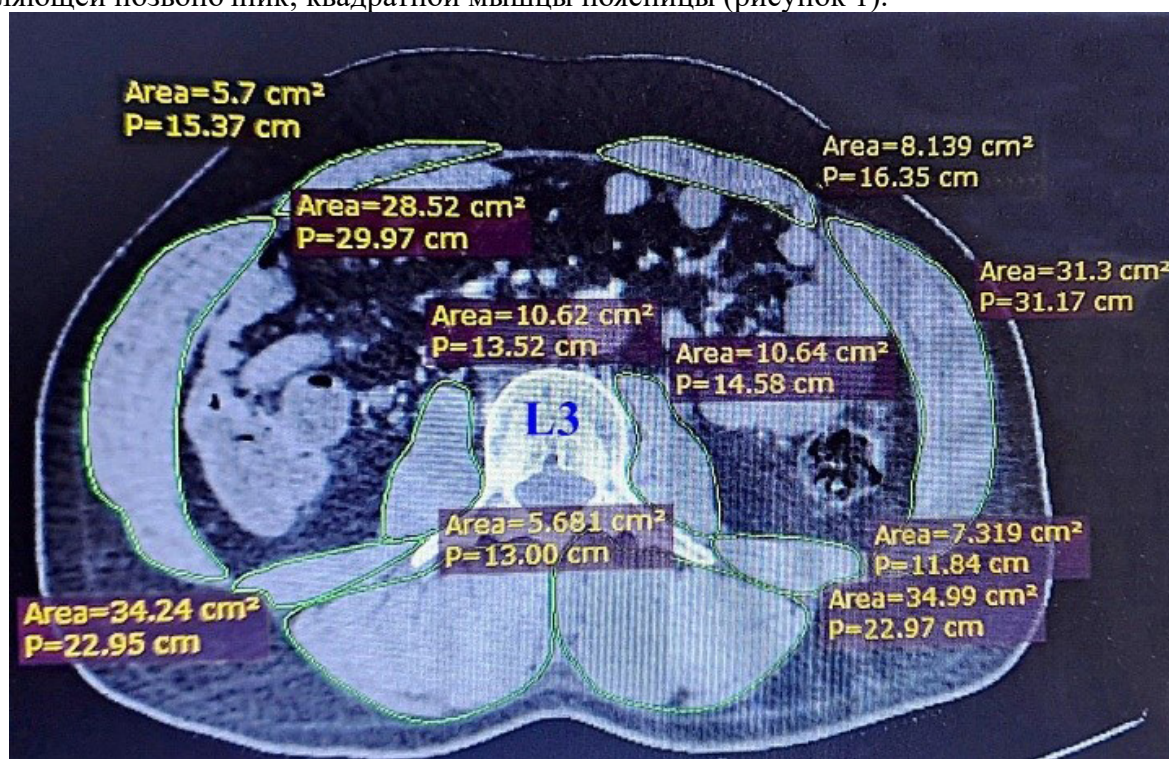


Рис. 1. Расчет площади поперечного сечения скелетных мышц на уровне третьего поясничного позвонка (SMA)

SMA рассчитывался как площадь поперечного сечения скелетных мышц на уровне LIII, SMA определялся как величина мышечной массы с расчетом площади поперечного сечения скелетных мышц на уровне (LIII).

SMI определялся как площадь поперечного сечения скелетных мышц на уровне LIII с поправкой на квадрат роста.

В качестве референс величин SMA, SMI были использованы известные значения указанных показателей здоровых лиц, учитывая гендерные особенности мышечной массы [9].

Исследование выполнено с одобрения локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии (решение № 128 от 14 ноября 2023 г.) и соответствует требованиям, предъявляемым к научным статьям, направляемым в биомедицинские издания [10]. Для статистической обработки использовался пакет IBM SPSS Statistics версия 25.0. Количественные переменные описаны с помощью медианы и значений первого и третьего квартилей. Категориальные признаки проанализированы с помощью критерия хи-квадрат (χ^2), количественные – с помощью U-теста Манна–Уитни с последующим вычислением уровня значимости (p). Для выявления взаимосвязей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования.

Среди антропометрических характеристик статистически значимые различия между изучаемыми группами выявлены по таким параметрам, как вес (U = 2604,0; p = 0,001), толщина КЖС над трицепсом (U = 2530,0; p = 0,001) и под углом лопатки (U = 3071,0; p = 0,001), ИМТ (U = 2198,5; p = 0,001), окружность плеча над трицепсом (U = 2398,5; p = 0,001), ДМТ (U = 7887,0; p = 0,001). В группе онкологических больных с НН указанные величины были снижены (таблица 2).

Таблица 2

Ассоциации антропометрических показателей с развитием НН у онкологических больных, Ме [Q1;Q3]

Показатель	1 группа (НН+)	2 группа (НН-)	U P
Рост, м	1,66 [1,6; 1,73]	1,67 [1,6; 1,73]	U = 5660; p = 0,123
Вес, кг	62,0 [53; 73]	65,0 [57,5; 79,1]	U = 2604; p = 0,001
ИМТ кг/см ²	22,9 [19,0; 25,9]	24,7 [20,6; 28,2]	U = 2198,5; p = 0,001
Дефицит массы тела %	9,9 [-12,8; 15,5]	9,5 [-24,5; 8,7]	U = 7887,0; p = 0,001
Объем плеча, см	24,0 [23,0; 31,0]	27,0 [24,2; 32,3]	U = 2275,5; p = 0,001
Толщина кожной складки над трицепсом, мм	10,0 [7,0; 15,0]	15,4 [10,2; 22,1]	U = 2530,0; p = 0,001
Толщина кожной складки под лопаткой, мм	12,0 [11,7; 20,3]	17,0 [10,4; 20,2]	U = 3071,0; p = 0,001

Среди результатов функциональных тестов статистически значимые отличия между исследуемыми группами получены по результатам динамометрии у мужчин (U = 1247,5; p = 0,036), силовому индексу у женщин (U = 1232,5; p = 0,007), результатам тестов «5-ти кратный подъем со стула» (U = 6030,5; p = 0,016), «4-х метровая ходьба» (U=3634,0; p=0,001) (таблица 3).

Таблица 3.

Ассоциации результатов функциональных тестов по определению мышечной силы и функциональных возможностей с развитием НН у онкологических больных, Ме [Q1;Q3]

Тест	Референс	1 группа (НН+)	2 группа (НН-)	U P
Динамометрия, ДаН	Мужчины >41	30,0 [23,0; 35,8]	31,4 [25,6; 36,8]	U = 1247,5 p = 0,036
	Женщины >22	25,0 [20,0; 30,0]	24,0 [19,7; 28,3]	U = 944,0 p = 0,835
Силовой индекс, %	Мужчины >65	46,7 [37,9; 57,6]	44,1 [36,8; 50,9]	U = 1778,0 p = 0,363
	Женщины >48	40,5 [34,9; 48,4]	34,7 [27,5; 39,9]	U = 1232,5 p = 0,007

5-кратный подъем со стула, сек	Менее 16,7	11,2 [10,5; 12,3]	11,4 [10,5; 12,9]	U = 6030,5 p = 0,016
Тест 4-метровой ходьбы, сек	Менее 8,7	5,70 [4,60; 6,5]	10,5 [7,1; 15,6]	U = 3634 p = 0,001

Таблица 4.

Ассоциация SMA и SMI с развитием НН у онкологических больных, Me [Q1;Q3]

Показатель	Референс	1 группа (НН+)	2 группа (НН-)	U p
SMA, см ²	Мужчины >119,3	122,4 [104,7; 145,1]	136,6 [118,2; 155,3]	U = 1184,5 p = 0,014
	Женщины >74,2	100 [86,8; 121,1]	113,7 [103,9; 141,2]	U = 677,5 p = 0,036
SMI, см ² /м ²	Мужчины > 52,4	42,8 [35,5; 49,2]	46,6 [40,5; 52,1]	U = 1164,0 p = 0,01
	Женщины > 38,5	37,9 [32,9; 49,9]	43,7 [39,8; 56,3]	U = 648,5 p = 0,041

Среди показателей мышечной массы статистически значимые отличия получены как по SMA, так и SMI с учетом гендерных различий. У онкологических пациентов с НН указанные величины были снижены (таблица 4).

Среди пациентов с НН в 70% случаев (74/105) имело место быть снижение величины SMI, что чаще встречалось у мужчин, при этом статистически значимых отличий среди больных по разным локализациям первичной опухоли получено не было (таблица 5). В подгруппе онкологических больных с НН уменьшение SMI было ассоциировано со снижением SMA, мышечной силы как у мужчин, так и женщин, с ухудшением результата выполнения теста 4-метровой ходьбы.

Таблица 5

Подгрупповой анализ изучаемых показателей среди онкологических больных с НН в зависимости от величины SMI

Признак		Отсутствие дефицита мышечной массы по данным КТ	Дефицит мышечной массы по данным КТ	p
Пол				
Мужской		10 / 31 (32,2%)	56 / 74 (75,7%)	$\chi^2 = 17,64$; p = 0,0001
Женский		21 / 31 (67,8%)	18 / 74 (24,3%)	$\chi^2 = 17,8$; p = 0,001
Антропометрические критерии				
ИМТ кг/ м ²		22,9 [15,9; 56,1]	19,3 [13,6; 46,7]	U = 720,3 p = 0,003
Мышечная сила				
Динамометрия, ДаН	Мужчины	35,5 [29,0; 50,2]	28,5 [15,0; 52,2]	U = 152,0 p = 0,022
	Женщины	28 [15,3; 56,2]	20 [12,1; 30,0]	U = 82,5 p = 0,001
Физические возможности				
Тест 4-х метровой ходьбы, сек		5,8 [4,1; 19,9]	6,7 [3,8; 17,86]	U = 1446,5 p = 0,035

Мышечная масса				
SMA, см ²	Женщины	118 [80; 175,3]	86,8 [66,1; 107,6]	U = 38,0 p = 0,001
	Женщины	48,7 [34,6; 72]	32,7 [24,6; 52]	U = 39,0 p = 0,001

Следует подчеркнуть, что у 44/96 (45,8%) больных с отрицательным результатом нутритивного скрининга диагностировано снижение величины SMA по данным КТ ОБП, при этом функциональные возможности у этих пациентов не отличались от таковых у больных с подтвержденной НН, что можно объяснить более высокой точностью метода для диагностики НН.

В 1-й группе выявлены корреляционные взаимосвязи: прямые – между величиной SMA и результатом динамометрии ($r = 0,346$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,263$; $p < 0,001$), окружностью плеча над трицепсом ($r = 0,305$; $p < 0,001$), толщиной КЖС над трицепсом ($r = 0,175$; $p = 0,021$) и под углом лопатки ($r = 0,148$; $p = 0,045$) (таблица 6). Обратная корреляционная связь выявлена между SMA и ДМТ ($r = -0,245$; $p < 0,001$).

Таблица 6

Коэффициент корреляции Спирмена между SMA и изучаемыми величинами в 1-й группе

Сила связи / p	Динамометрия	ИМТ	ДМТ	окружность мышц плеча над три- цепсом	толщина КЖС над трицепсом	толщина КЖС под углом лопат- ки
r	0,346	0,263	-0,245	0,305	0,17	0,148
p	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,021	0,045

Обсуждение.

Диагностика НН у онкологических больных основывается на выявлении этиологических, фенотипических признаков, соответствующих НН, а также на определении ИМТ, значение которого не всегда ассоциировано с истинным изменением состава мышечной и жировой ткани [11].

В данной работе мы рассмотрели возможность диагностики НН у онкологических больных на основании расчетов площади мышечной ткани (показатели SMA, SMI) по данным КТ ОБП.

КТ ОБП является одной из самых частых диагностических методик, используемых в онкологии как для стадирования опухолевого процесса до начала лечения, так и в качестве метода контроля его эффективности, диагностики осложнений опухоли, специализированных методов лечения [12].

Известные аналоги для диагностики мышечной массы (биоимпедансный анализ, магнитнорезонансная томография (МРТ), рентгеновская абсорбциометрия), имеют ряд недостатков. В частности, для МРТ исследования – это высокая стоимость, длительность исследования, возможные противопоказания к исследованию (кардиостимулятор, клаустрофобия, ограничения по весу, отсутствие стандартизированного протокола исследования и референсных величин) [13]. Для рентгеновской абсорбциометрии – невозможность количественной диагностики жирового компонента внутри и вокруг мышечных волокон, что снижает точность метода [14]. Для биоимпедансного анализа существенными недостатками являются необходимость расчета площади мышечной массы, возможные противопоказания к исследованию, необходимость индивидуализации показателей с учетом возраста, волемического статуса пациента, факта проведения оперативного вмешательства [8, 15].

Высокая точность КТ для визуализации мышечной ткани позволяет рассматривать эту методику как диагностическую опцию с целью выявления саркопении у больных с разной патологией, в т.ч. онкологической [16, 17]. Однако НН и саркопения не являются синонимами, хотя могут быть диагностированы у одного пациента [18].

Мы установили, что для онкологических больных с НН характерны более низкие величины SMA и SMI, что ассоциировано со снижением мышечной силы, уменьшением окружности плеча, КЖС над трицепсом и под углом лопатки, снижением ИМТ.

Поправка площади скелетных мышц на квадрат роста (SMA) делает этот показатель более чувствительным к диагностике мышечной массы, что подтверждается рядом научных исследований [15].

Этим можно объяснить факт выявленных нами корреляций SMA с признаками НН: снижением величин мышечной силы, окружностью плеча над трицепсом, толщиной КЖС над трицепсом и под углом лопатки у онкологических больных.

Следует подчеркнуть, что у 44/96 (45,8%) больных с отрицательными результатами нутритивного скрининга была выявлена НН за счет снижения величины SMA, по данным КТ ОБП, что может быть обусловлено более высокой точностью метода. Кроме этого, подгрупповой анализ в зависимости от величины SMA и наличия НН подтвердил нашу гипотезу об ассоциации снижения величины SMi с признаками НН.

Заключение.

Своевременная диагностика НН важна для каждого пациента и рассматривается как механизм улучшения качества жизни, переносимости специализированного лечения, выживаемости онкологических больных.

У онкологических пациентов с признаками НН обнаружено статистически значимое уменьшение показателя SMA на 20,7% и наличие многочисленных корреляций с показателями, характеризующими недостаточность питания. Поскольку компьютерная томография широко применяется в онкологической практике, значение SMA может служить дополнительным объективным инструментом диагностики НН.

Сведения о финансировании и конфликте интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» договор (соглашение) № 18613ГУ/2023.

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

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

Игнатенко Т.А. – 40% (сбор данных, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Губик Е.А. – 20% (интерпретация КТ-изображений).

Список литературы:

1. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022. 12. 123–133. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-123-133>.
2. Каюкова Е.В. Нутритивная недостаточность у онкологических больных. Забайкальский медицинский журнал. 2020. 4. 10–13.
3. Сукорцева Н.С., Решетов И.В., Агакина Ю.С., Шевалгин А.А., Быков И.И. Нутритивная поддержка как важный и обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении пациентов, страдающих раком полости рта и ротоглотки. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2020. 8 (2). 75–85. DOI: <https://doi.org/10.25792/HN.2020.8.2.75-85>.
4. Бриш Н.А., Семглазова Т.Ю., Захарова П.А., и др. Предиктивное значение нутритивной недостаточности в лечении больных местнораспространенным раком желудка. Фарматека. 2019. 26 (12). 9–14. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.12.9-14>.
5. Худайбердиева, Ш.А., Рахимов Н.М., Орипова М.Р. Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных при раке шейки матки. Экономика и социум. 2023. 8 (111). 366–373.
6. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021. 40 (5). 2898–2913.

7. Масенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И., Кривошапова К.Е. Лучевые методы диагностики саркопении. Исследования и практика в медицине. 2019. 6 (4). 127–137. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-13>.
8. Игнатенко Т.А. Использование показателей мышечной массы, рассчитанных по результатам компьютерной томографии, в качестве диагностических критериев нутритивной недостаточности у онкологических больных. Т.А. Игнатенко, А.Н. Насретдинова, Я.В. Панибрашина. Медицина завтрашнего дня: Материалы XXIII Научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Чита, 23–26 апреля 2024 года. Чита: Читинская государственная медицинская академия. 2024. 65–66.
9. Walowski C.O., Braun W., Maisch M.J., et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass – Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients*. 2020. 12 (3). 755. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030755>.
10. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004. 89 (3). 264.
11. Vrieling A., Kampman E., Knijnenburg N.C., et al. Body Composition in Relation to Clinical Outcomes in Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018. 4 (3). 420–434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.009>.
12. Танирханова Э.Ж., Жусупбекова Л.И., Туребеков Д.К., и др. Роль компьютерной томографии в диагностике онкопатологии при терминальной почечной недостаточности: клинический случай. *Digital Diagnostics*. 2023. 4 (1S). 125–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD430368>.
13. Brown L.R., Sousa M.S., Yule M.S., et al. Body weight and composition endpoints in cancer cachexia clinical trials: Systematic Review 4 of the cachexia endpoints series. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024. 15 (3). 816–852. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13478>.
14. Фомина Н.В., Уткина Е.В. Современные методы диагностики саркопении. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022. (5). 12–23. DOI: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-5-12-23>.
15. Walowski C.O., Braun W., Maisch M.J., et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass – Current Concepts and methodological considerations. *NUTRIENTS*. 2020. 12 (3). 755. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030755>.
16. Furushima T., Miyachi M., Lemitsu M., et al. Comparison between clinical significance of height-adjusted and weight-adjusted appendicular skeletal muscle mass. *J Physiol Anthropol*. 2017. 36. 15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40101-017-0130-1>.
17. Zheng Zh. Lu J., Xie J., et al. Preoperative skeletal muscle index vs the controlling nutritional status score: Which is a better objective predictor of long-term survival for gastric cancer patients after radical gastrectomy? *Cancer Med*. 2018. 7 (8). 3537–3547. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1548>.
18. Yuan Sh., Larsson S.C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023. 144. 155533. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533>.

References:

1. Sytov A.V., Zuzov S.A., Kukosh M.Yu., et al. Prakticheskie rekomendacii po nutritivnoj podderzhke onkologicheskix bolnyx [Practical recommendations for nutritional support for cancer patients]. *Zlokachestvennye opuxoli: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2* [Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2]. 2022. 12. 123–133. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-123-133>. In Russian.
2. Kayukova E.V. Nutritional deficiency in cancer patients. *Zabajkalskij medicinskij zhurnal*. 2020. 4. 10–13. In Russian.
3. Sukorceva N.S., Reshetov I.V., Agakina Yu.S., Shevalgin A.A., By'kov I.I. Nutritivnaya podderzhka kak vazhnyj i obyazatelnyj komponent terapii soprovozhdeniya pri luchevom i ximioluchevom lechenii pacientov, stradayushhix rakom polosti rta i rotoglotki Nutritional support as an important and obligatory component of accompanying therapy during radiation and chemoradiotherapy treatment of patients suffering from cancer of the oral cavity and oropharynx. *Head and neck = Head and neck*. Russian

- Journal. 2020. 8 (2). 75–85. DOI: <https://doi.org/10.25792/HN.2020.8.2.75-85>. In Russian
4. Brish N.A., Semiglazova T.Yu., Zakharova P.A., et al. Predictive value of nutritional deficiency in the treatment of patients with locally advanced gastric cancer. *Pharmateka*. 2019. 26 (12). 9–14. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2019.12.9-14>. In Russian
 5. Khudaiberdieva Sh.A., Rakhimov N.M., Oripova M. R. The problem of nutritional insufficiency and methods of its correction in patients with cervical cancer. *Ekonomika i socium*. 2023. 8 (111). 366–373. In Russian.
 6. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021. 40 (5). 2898–2913.
 7. Masenko V.L., Kokov A.N., Grigor`eva I.I., Krivoshapova K.E. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019. 6 (4). 127–137. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-13>. In Russian.
 8. Ignatenko T.A. Using muscle mass indicators calculated based on computed tomography results as diagnostic criteria for nutritional deficiency in cancer patients. T.A. Ignatenko, A.N. Nasretdinova, Ya.V. Panibrashina. *Medicine of tomorrow: Proceedings of the XXIII Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation, Chita, April 23–26, 2024*. Chita: Chita State Medical Academy. 2024. 65–66.
 9. Walowski C.O., Braun W., Maisch M.J., et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass – Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients*. 2020. 12 (3). 755. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030755>.
 10. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004. 89 (3). 264.
 11. Vrieling A., Kampman E., Knijnenburg N.C., et al. Body Composition in Relation to Clinical Outcomes in Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018. 4 (3). 420–434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.009>.
 12. Tanirkhanova E.Zh., Zhussupbekova L.I., Turebekov D.K., et al. Computed tomography in the diagnosis of oncopathology in end-stage renal disease: A case report. *Digital Diagnostics*. 2023. 4 (1S). 125–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD430368>. In Russian.
 13. Brown L.R., Sousa M.S., Yule M.S., et al. Body weight and composition endpoints in cancer cachexia clinical trials: Systematic Review 4 of the cachexia endpoints series. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024. 15 (3). 816–852. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13478>.
 14. Fomina N.V., Utkina E.V. Modern methods of sarcopenia diagnostics. *Siberian Medical Review*. 2022. 5. 12–23. DOI: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-5-12-23>. In Russian.
 15. Walowski C.O., Braun W., Maisch M.J., et.al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass – Current Concepts and methodological considerations. *NUTRIENTS*. 2020. 12 (3). 755. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030755>.
 16. Furushima T., Miyachi M., Lemitsu M., et al. Comparison between clinical significance of height-adjusted and weight-adjusted appendicular skeletal muscle mass. *J Physiol Anthropol*. 2017. 36. 15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40101-017-0130-1>.
 17. Zheng Zh. Lu J., Xie J., et al. Preoperative skeletal muscle index vs the controlling nutritional status score: Which is a better objective predictor of long-term survival for gastric cancer patients after radical gastrectomy? *Cancer Med*. 2018. 7 (8). 3537–3547. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1548>.
 18. Yuan Sh., Larsson S.C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023. 144. 155533. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533>.

Информация об авторах:

1. **Каюкова Елена Владимировна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой онкологии, e-mail: kaykova.ev@chitgma.ru, SPIN-код: 1066-9708, Researcher ID (WOS): Q-6603-2017, Author ID (Scopus): 57201131617, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811.
2. **Игнатенко Татьяна Александровна**, очный аспирант кафедры онкологии, ассистент кафедры онкологии, e-mail: tatian_malyshva@inbox.ru, SPIN-код: 4048-9016, Researcher ID (WOS): LCE-8326-2024, ORCID ID: 0009-0009-6967-3477.
3. **Губик Екатерина Алексеевна**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, e-mail: ekaterina.gubik@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6399-2105.

Author information:

1. **Kayukova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, e-mail: kaykova.ev@chitgma.ru, SPIN-код: 1066-9708, Researcher ID (WOS): Q-6603-2017, Author ID (Scopus): 57201131617, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811.
2. **Ignatenko T.A.**, resident of Oncology Department, Assistant of Oncology Department, e-mail: tatian_malyshva@inbox.ru, SPIN-код: 4048-9016, Researcher ID (WOS): LCE-8326-2024, ORCID ID: 0009-0009-6967-3477.
3. **Gubik E.A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy Department, e-mail: ekaterina.gubik@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6399-2105.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_51

УДК: 616-089.5

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

¹Самуйлов А.А., ²Губайдуллин Р.Р.**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА, ДОПОЛНЕННАЯ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЕЙ И СЕЛЕКТИВНОЙ ГЕМОСОРБЦИЕЙ**¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;²«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15**Аннотация.****Цель:** оценить результаты интенсивной терапии сепсиса с применением методики экстракорпорального очищения крови с помощью гемодиализации и селективной гемосорбции.**Материалы и методы.** Были сформированы две сопоставимые группы: в группе исследования стандартная терапия сепсиса по протоколу, утверждённому в клинике, дополнялась экстракорпоральной детоксикацией с применением метода селективной гемосорбции с гемодиализацией (Группа «СГС+ГДФ»). В группе контроля, сформированной методом стратифицированного подбора (стратификация проводилась по возрасту, полу, наличию сопутствующей патологии, тяжести состояния) из ретроспективных клинических случаев, применялся стандартный протокол терапии с гемодиализацией (Группа «ГДФ»). Оценивали показатели гемодинамики, маркеры воспаления, летальность пациентов на 7-е, 14-е и 28-е сутки, тяжесть состояния пациентов по шкалам SOFA, MODS, LODS.**Результаты.** Установлено, что экстракорпоральная детоксикация с применением метода селективной гемосорбции с гемодиализацией демонстрируют лучшие клинико-лабораторные показатели в динамике и статистически значимо улучшает прогноз выживаемости при сепсисе. В частности, анализ госпитальной выживаемости пациентов с сепсисом демонстрирует значимые преимущества стратегии «СГС+ГДФ» (выживаемость к 28-м суткам составила 84% против 76% с выраженным расхождением кривых после 14-го дня наблюдения. При этом уровень статистической значимости при сравнении кривых лог-ранговым методом составил 0,028).**Выводы.** Для более детального анализа данной стратегии лечения требуется проведение более крупных исследований с применением методов рандомизации. Кроме того, требуется более чёткое определение показаний к селективной гемосорбции**Ключевые слова:** сепсис, интенсивная терапия, цитокиновое повреждение, экстракорпоральное очищение крови, системный воспалительный ответ¹Samuilov A.A., ²Gubaydullin R.R.**INTENSIVE THERAPY OF SEPSIS SUPPLEMENTED WITH HEMODIAFILTRATION AND SELECTIVE HEMOSORPTION**¹Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»),
61/2 Shchepkin st., Moscow, Russia, 129110;²Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation 15
Marshala Timoshenko St., Moscow, Russia, 121359**Abstract.****Objective.** This study assessed the outcomes of intensive sepsis therapy using extracorporeal blood purification techniques using hemodiafiltration and selective hemosorption.

Materials and Methods. Two comparable groups were recruited. In the study group, standard sepsis therapy according to the hospital-approved protocol was supplemented with extracorporeal detoxification using selective hemosorption with hemodiafiltration (SHS+HDF Group). The control group, recruited using a stratified selection method (stratified by age, gender, presence of comorbidities, and severity of condition) from retrospective clinical cases, received a standard treatment protocol with hemodiafiltration (HDF Group). Hemodynamic parameters, inflammatory markers, patient mortality on days 7, 14, and 28, and the severity of the patient's condition using the SOFA, MODS, and LODS scales were assessed.

Results. Extracorporeal detoxification using the method of selective hemosorption with hemodiafiltration has been found to demonstrate the best clinical and laboratory parameters in dynamics and statistically significantly improves the prognosis of survival in sepsis. In particular, the analysis of the hospital survival rate of patients with sepsis demonstrates the significant advantages of the "GHS+GDF" strategy (survival by day 28 was 84% versus 76% with pronounced curve divergence after day 14 of follow-up. At the same time, the level of statistical significance when comparing the curves using the log-rank method was 0,028).

Conclusions. Larger studies using randomized methods are needed for a more detailed analysis of this treatment strategy. Furthermore, a clearer definition of the indications for selective hemosorption is needed.

Keywords: sepsis, intensive care, cytokine damage, extracorporeal blood purification, systemic inflammatory response

Введение.

Лечение сепсиса до сих пор является вызовом для современной медицины. Курация целого спектра патогенетических процессов, протекающих параллельно, даже в экспертных учреждениях является малоэффективной.

В крупных федеральных центрах нашей страны с наличием мультидисциплинарных команд и методов раннего выявления предикторов сепсиса смертность может достигать 30% [1]. В среднем по стране летальность от сепсиса может достигать 52% [2]. Одним из путей повышения курабельности сепсиса является использование протокола Surviving Sepsis Campaign, однако даже при его внедрении смертность от сепсиса находится на уровне 15–25% [3].

С точки зрения патофизиологии наиболее значимым фактором развития декомпенсированных состояний (полиорганная недостаточность, распределительный шок) является системный воспалительный ответ. Нормализация цитокинового гомеостаза методами экстракорпорального очищения представляется многообещающим способом улучшения результатов лечения сепсиса.

Среди подобных методов выделяют гемодиализацию (ГДФ), селективную гемосорбцию (СГС), а также сочетание двух этих методов.

Одними из пионеров гемодиализации при сепсисе были Bellomo et al. (1994) – коллектив исследователей применял данный метод для снижения уровня цитокинов ФНО-α и ИЛ-6, что позволило в рамках пилотного исследования снизить госпитальную летальность от сепсиса на 15% [4]. Селективную гемосорбцию впервые применили Kodama & Tani (1997) – в рамках рандомизированного исследования авторам удалось продемонстрировать статистически значимое снижение летальности от сепсиса с 52 до 33% [5].

Комбинацию гемодиализации и селективной гемосорбции впервые применили Ratanarat et al. (2005), что позволило снизить летальность при тяжелом септическом шоке до 47% против 60% в контрольной группе [4].

Сочетание двух этих методов позволяет комплексно ликвидировать целый спектр эндогенных факторов: ГДФ удаляет цитокины (ИЛ-6, ФНО-α).

Дальнейшее развитие технологий экстракорпорального очищения представляет собой актуальное направление в лечении сепсиса, в связи с этим требуется дальнейшее изучение возможности применения данных технологий в различных когортах пациентов.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка результатов лечения пациентов с сепсисом и признаками цитокинового повреждения на основе применения селективной гемосорбции в комплексной интенсивной терапии.

Материалы и методы.

Данное исследование является сравнительным. В нём оцениваются биохимические показатели и результаты лечения сепсиса в двух группах. В группе исследования стандартная терапия сепсиса по протоколу, утверждённому в клинике, дополнялась экстракорпоральной детоксикацией с применением метода селективной гемосорбции с гемодиализацией (Группа «СГС+ГДФ»). В группе контроля, сформированной методом стратифицированного подбора (стратификация проводилась по возрасту, полу, наличию сопутствующей патологии, тяжести состояния) из ретроспективных клинических случаев, применялся стандартный протокол терапии с гемодиализацией (Группа «ГДФ»).

В результате стратифицированного подбора в группу исследования вошел 31 пациент, в группу контроля – 30 человек.

Оценивали:

- 1) показатели гемодинамики;
- 2) показатели маркеров воспаления;
- 3) летальность пациентов на 7-е, 14-е и 28-е сутки;
- 4) тяжесть состояния пациентов по шкалам SOFA, MODS, LODS.

В исследование были включены пациенты с диагнозом сепсис в возрасте старше 18 лет. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции. Определение сепсиса как инфекции, сопровождающейся как минимум двумя признаками синдрома системной воспалительной реакции. Также критерием включения была потребность в проведении заместительной почечной терапии на фоне острого повреждения почек (критерии – уровень креатинина $\geq 4,0$ мг/дл (353,60 микромоль/л) или ≥ 3 раз выше нормы, диурез $< 0,3$ мл/кг/час в течение ≥ 24 часов или анурия в течение ≥ 12 часов).

Критериями исключения было наличие у пациента цирроза печени класса В и С по Чайлд-Пью, хроническая болезнь почек С5 или пациенты на постоянном гемодиализе, неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение, отказ пациента.

Методы статистики. Использовали методы описательной статистики. Количественные признаки представлялись в виде среднего значения с указанием стандартного отклонения, качественные характеристики представлялись в форме частоты и доли от общего числа наблюдений в процентах. Сравнительный анализ проводился методами непараметрической статистики, так как большинство совокупностей имело распределение, отличное от нормального. Р рассчитано при межгрупповом сравнении независимых выборок непараметрическим методом Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этика научного исследования. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом № 11-2/2019 от 04 июня 2019 г. ФГБУ ДПО «ЦГМА».

Результаты и обсуждение.

Таблица 1

Динамика гемодинамических показателей в основной и контрольной группах пациентов до и после проведения интенсивной терапии

Показатель	Группа	Точки контроля				
		0	Во время процедуры	24 часа	72 часа	5-7 сутки
АДср, мм рт. ст.	Основная	71,38 $\pm$ 4,57	73,18 $\pm$ 6,83	74,3 $\pm$ 6,83	85,6 $\pm$ 4,5	88,3 $\pm$ 4,5
	Контроль	73,12 $\pm$ 6,87	73,12 $\pm$ 6,87	74,1 $\pm$ 6,79	75,2 $\pm$ 6,81	79,95 $\pm$ 6,17
	P	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ЧСС, уд/мин.	Основная	101,16 $\pm$ 12,34	101,54 $\pm$ 12,31	100,16 $\pm$ 11,64	87,34 $\pm$ 6,25	85,23 $\pm$ 5,13
	Контроль	102,11 $\pm$ 12,11	101,32 $\pm$ 12,25	100,12 $\pm$ 11,76	98,2 $\pm$ 11,05	95,7 $\pm$ 10,3
	P	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Перфузионный индекс(PI),%	Основная	$1,8 \pm 1,4$	$1,3 \pm 1,3$	$1,6 \pm 1,2$	$2,9 \pm 1,7$	$3,6 \pm 1,9$
	Контроль	$1,9 \pm 1,5$	$1,4 \pm 1,2$	$1,7 \pm 1,4$	$2,2 \pm 1,4$	$2,6 \pm 1,5$
	P	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Потребность в кардиотонической поддержке норадреналином, мкг/кг/мин.	Основная	$0,27 \pm 0,13$	$0,29 \pm 0,1$	$0,25 \pm 0,12$	$0,17 \pm 0,07$	$0,12 \pm 0,08$
	Контроль	$0,25 \pm 0,12$	$0,25 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,14$	$0,22 \pm 0,09$	$0,19 \pm 0,1$
	P	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание. P рассчитано при межгрупповом сравнении независимых выборок.

Изменение показателей гемодинамики представлены в таблице 1, где видно, что до процедуры экстракорпорального очищения сравниваемые группы были сопоставимы по всем параметрам. В динамике основная группа демонстрирует стабильное улучшение показателей гемодинамики и перфузии к пятым-седьмым суткам относительно нулевой точки. Потребность в кардиотонической поддержке норадреналином снижается уже во время процедуры в группе исследования. В свою очередь, в группе контроля изменения гемодинамических параметров менее выражены.

В нулевой точке, как и во время проведения процедуры, уровень прокальцитонина, СРБ и IL-6 статистически значимо не изменился, хотя с 24 часа отмечались значимые отличия.

Динамика показателей системной воспалительной реакции в основной и контрольной группах пациентов до и после проведения интенсивной терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2

Маркеры воспаления.

Показатель	Группа	Точки контроля				
		0	Во время процедуры	24 часа	72 часа	5-7 сутки
Прокальцитонин, нг/мл	Основная	$25,4 \pm 16,3$	$25,32 \pm 16,12$	$2,17 \pm 1,06$	$1,88 \pm 1,06$	$1,83 \pm 1,07$
	Контроль	$17,8 \pm 12,17$	$17,64 \pm 12,14$	$16,2 \pm 10,73$	$8,36 \pm 12,34$	$8,34 \pm 12,36$
	P	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СРБ, мг/л	Основная	$129,12 \pm 2,62$	$125,71 \pm 2,32$	$34,17 \pm 0,72$	$24,03 \pm 1,31$	$23,45 \pm 1,20$
	Контроль	$114,63 \pm 2,61$	$114,07 \pm 2,17$	$86,42 \pm 1,62$	$70,45 \pm 1,37$	$69,73 \pm 1,16$
	P	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
IL-6, пг/мл	Основная	$1117,34 \pm 34,78$	$1117,57 \pm 33,81$	$801,9 \pm 21,37$	$420,9 \pm 14,56$	$407,6 \pm 14,40$
	Контроль	$1117,42 \pm 34,79$	$1161,61 \pm 33,17$	$1121,7 \pm 32,91$	$772,2 \pm 21,26$	$754,6 \pm 21,14$
	P	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание. P рассчитано при межгрупповом сравнении независимых выборок.

Уже через 24 часа в основной группе отмечалось снижение маркеров воспаления относительно нулевой точки. В более поздние сроки – к пятым-седьмым суткам данная динамика закрепились и отмечались референсные/субнормальные значения прокальцитонина и СРБ, что свидетельствовало о купировании системного воспалительного ответа.

Сравнение выживаемости: основная vs контрольная группы

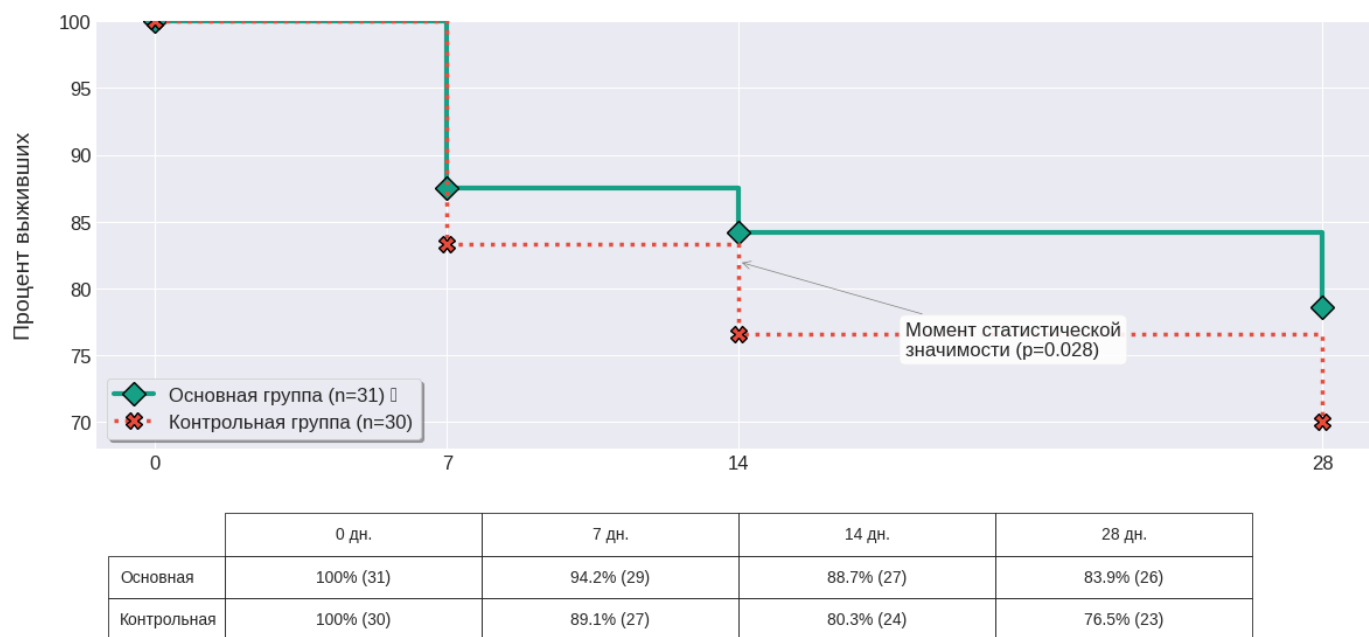


Рисунок 1. Госпитальная выживаемость

Анализ госпитальной выживаемости пациентов с сепсисом (рисунок 1) демонстрирует значимые преимущества стратегии «СГС + ГДФ» (выживаемость к 28-м суткам составила 84% против 76% с выраженным расхождением кривых после 14-го дня наблюдения. При этом уровень статистической значимости при сравнении кривых лог-ранговым методом составил 0,028).

Динамика изменений показателей шкалы SOFA, LOD, MODS в основной и контрольной группах пациентов до и после проведения интенсивной терапии представлена в таблице 3 и рисунке 2.

Таблица 3

Бальная оценка тяжести состояния пациентов.

Показатель	Группа	Точки контроля			
		0	24 часа	72 часа	5-7 сутки
SOFA	Основная	7,12 ± 0,41	6,14 ± 0,44	5,11 ± 0,39	3,68 ± 0,38
	Контроль	7,0 ± 0,42	6,24 ± 0,41	5,38 ± 0,37	4,3 ± 0,39
	P	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05
MODS	Основная	10,14 ± 0,57	8,67 ± 0,52	6,89 ± 0,46	5,98 ± 0,41
	Контроль	10,07 ± 0,55	8,64 ± 0,51	7,19 ± 0,45	6,64 ± 0,42
	P	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05
LOD	Основная	9,11 ± 0,62	8,55 ± 0,57	6,67 ± 0,51	5,68 ± 0,49
	Контроль	9,07 ± 0,63	8,53 ± 0,58	6,98 ± 0,53	6,12 ± 0,48
	P	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05

Примечание. P рассчитано при межгрупповом сравнении независимых выборок.

В ранние сроки (до 24 часов) показатели шкал SOFA, LOD, MODS слабо отличаются друг от друга в сравниваемых группах. Однако разница в финальных значениях достигает 12–17%, что может говорить о кумулятивном положительном эффекте от терапии, применяемой в основной группе.

Полученные нами результаты о снижении летальности при применении комбинированной методики очищения крови вполне коррелируется с результатами многоцентрового исследования, в котором показано статистически значимое уменьшение выраженности органной дисфункции и летальности у пациентов с септическим шоком, в отношении которых также применялось комбинированное очищение крови [6].

С другой стороны, несмотря на явную тенденцию в улучшении краткосрочных результатов лечения сепсиса в условиях отделения интенсивной терапии у пациентов, в отношении которых применялись технологии комбинированного экстракорпорального очищения крови, применение данных методик в рутинной практике не может быть полностью обоснованно из-за неоднородности дизайна исследований и отсутствия унифицированных показаний [7].

Таким образом, требуется дальнейшее изучение технологий экстракорпорального очищения крови с целью определения конкретных показаний для данных видов терапии. Требуется унификация клинических точек исследования с акцентом не только на актуальную выживаемость, но и на динамику развития органной дисфункций, что является важным предиктором различных клинических исходов [8].

Выводы.

Стратегия экстракорпорального очищения крови «СГС + ГДФ» при сепсисе в данном клиническом контексте продемонстрировала лучшие госпитальные показатели выживаемости и более выраженную позитивную динамику клинико-лабораторных критериев тяжести состояния больного, что в перспективе мотивирует все чаще применять комбинацию гемодиализации и селективной гемосорбции при курации пациентов с сепсисом.

Для более детального анализа данной стратегии лечения требуется проведение более крупных исследований с применением методов рандомизации. Также требуется более чёткое определение показаний к селективной гемосорбции.

Сведения о финансировании:

Инициативное исследование без конфликта интересов

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Самуйлов А.А. – разработка дизайна исследования, сбор и статистический анализ данных, написание текста 60%.

Губайдуллин Р.Р. – разработка концепция и дизайна исследования, анализ текста и внесение правок 40%.

Список литературы:

1. Багненко С.Ф., Горобец Е.С., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Дибиров М.Д., и соавт. Клинические рекомендации «Сепсис (у взрослых)». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2025; 22 (1): 80–109.
2. Гоманова Л.И., Бражников А.Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021.
3. Pregernig A., Müller M., Held U. et al. Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care* 9, 125 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0600-1>.
4. Кудрявцев А.Н., Кулабухов В.В., Чижов А.Г. Режимы высокообъемной гемофильтрации в интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока. Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко. 2015.
5. Булава Г.В., Рей С.И., Бердников Г.А., Никитина О.В., Шабанов А.К., и соавт. Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020; 9 (2): 201–209. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209>.
6. Wu K, Qin J, Zheng F, Lin J. The Effect of Extracorporeal Hemopurification Combined With Conventional Anti-Infection on Clinical Prognosis and Immune Function in Sepsis: A Meta-Analysis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2025; 86 (11): 1–16. doi:10.12968/hmed.2024.0651.
7. Waalders N.J.B., Kox M., Pickkers P. Haemoadsorption to remove inflammatory mediators in sepsis: past, present, and future. *Intensive Care Med Exp*. 2025; 13 (1): 38. Published 2025 Mar. 21. doi:10.1186/s40635-025-00740-0.

8. Ding X., Zhou X., Du B. Recent advances in membrane and sorbent design for blood purification in sepsis and septic shock. *Chem.* 2025.

References:

1. Bagnenko S.F., Gorobets E.S., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Dibirov M.D., et al. Clinical guidelines "Sepsis (in adults)". *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2025; 22 (1): 80–109.
2. Gomanova L.I., Brazhnikov A.Yu. Sepsis in the 21st century: etiology, risk factors, epidemiological features, complications, prevention. *Epidemiology and vaccine prevention.* 2021.
3. Pregernig A., Müller M., Held U. et al. Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care* 9, 125 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0600-1>.
4. Kudryavtsev A.N., Kulabukhov V.V., Chizhov A.G. High-volume hemofiltration regimens in intensive care of severe sepsis and septic shock. *Wounds and wound infections. Journal named after Professor B. M. Kostyuchenko.* 2015.
5. Bulava G.V., Rey S.I., Berdnikov G.A., Nikitina O.V., Shabanov A.K., et al. The use of selective hemosorption of lipopolysaccharides in the complex treatment of sepsis. *Journal named after N.V. Sklifosovsky "Emergency medical care".* 2020; 9 (2): 201–209. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209>.
6. Wu K., Qin J., Zheng F., Lin J. The Effect of Extracorporeal Hemopurification Combined With Conventional Anti-Infection on Clinical Prognosis and Immune Function in Sepsis: A Meta-Analysis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2025;86(11):1-16. doi:10.12968/hmed.2024.0651.
7. Waalders N.J.B., Kox M., Pickkers P. Haemoadsorption to remove inflammatory mediators in sepsis: past, present, and future. *Intensive Care Med Exp.* 2025;13(1):38. Published 2025 Mar 21. doi:10.1186/s40635-025-00740-0.
8. Ding X., Zhou X., Du B. Recent advances in membrane and sorbent design for blood purification in sepsis and septic shock. *Chem.* 2025.

Информация об авторах:

1. Самуйлов Александр Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог, e-mail: anestsamuilov@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-8359-7091.
2. Губайдуллин Ренат Рамилевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: tempcor@list.ru; ORCID ID: 0000-0003-1582-4152.

Author information:

1. Samuilov A.A., anesthesiologist-resuscitator, e-mail: anestsamuilov@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-8359-7091.
2. Gubaydullin R.R., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: tempcor@list.ru; ORCID ID: 0000-0003-1582-4152.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_58

УДК : 612.135

3.3.3 – Патологическая физиология.

^{1,2}Смоляков Ю.Н., ^{1,2}Кузник Б.И., ²Давыдов С.О.**ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА МАТРИЦУ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ**¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39 а;²Общество с ограниченной ответственностью «Медика Холдинг» (инновационная клиника «Академия здоровья»), 672038, Россия, Забайкальский край, г. Чита, ул. Коханского, д. 13, стр. 3, пом. 15

Цель исследования: изучить влияние адаптационного статуса на параметры микроциркуляции, измеренные методом динамического рассеяния света (mDLS), у здоровых добровольцев, пациентов с подтвержденными хроническими патологиями и спортсменов.

Материалы и методы. В экспериментальном исследовании приняли участие 149 человек обоего пола в возрасте 21 ± 4 года. Испытуемые разбиты на три группы в зависимости от тренированности: 96 человек – соматически здоровые, 25 человек с наличием хронической соматической патологии, 28 человек – регулярно занимающиеся спортом. mDLS исследование включало 4 этапа: покой, запись показателей, физическая нагрузка (10 приседаний), запись показателей. В свою очередь каждая запись реализовывалась 5 фазами с чередующейся окклюзией кровотока.

Результаты. В контрольных условиях базовые параметры микроциркуляции сопоставимы между группами. Под стрессом наблюдается выраженная активация микроциркуляции во всех группах с наиболее заметными изменениями у здоровых и больных; спортсмены демонстрируют повышенную стабильность. Постокклюзионная гиперемия усиливает эффекты стресса, особенно заметно у здоровых. Групповые различия подтверждаются корреляциями параметров и визуализированы в графиках.

Заключение. Матрица гемодинамических индексов представляет собой эффективный инструмент неинвазивной оценки функционального состояния микроциркуляторного русла и степени адаптации сердечно-сосудистой системы под влиянием стресса и адаптации. Выявленная гиперреактивность эндотелиального компонента может служить прогностическим маркером истощения адаптационных резервов при патологии. Паттерн микроциркуляции, характерный для спортсменов, может рассматриваться как целевой при проведении реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: гемодинамика, микроциркуляция, динамическое рассеяние света, адаптационный статус

^{1,2}Smolyakov Yu.N., ^{1,2}Kuznik B.I., ²Davydov S.O.**THE INFLUENCE OF THE ADAPTIVE STATUS OF HEMODYNAMIC REGULATION ON THE MATRIX OF HEMODYNAMIC INDICES**¹Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;²Limited Liability Company "Medica Holding" (Innovative Clinic "Academy of Health"), Kohansky St., 13, building 3, room 15, Chita, Transbaikal Krai, Russian Federation, 672038

The aim of the research. To study the effect of adaptation status on microcirculation parameters measured by dynamic light scattering (mDLS) in healthy volunteers, patients with confirmed chronic pathologies and athletes.

Materials and methods. The experimental study involved 149 individuals of both sexes, aged 21 ± 4 years. The subjects were divided into three groups based on their fitness level: 96 somatically healthy subjects, 25

subjects with chronic somatic pathology, and 28 subjects who regularly exercised. The mDLS study included four stages: rest, recording of parameters, physical activity (10 squats), and recording of parameters. Each recording consisted of five phases with alternating blood flow occlusion.

Results. *Under control conditions, baseline microcirculation parameters were comparable between groups. Under stress, pronounced microcirculation activation was observed in all groups, with the most noticeable changes in healthy and sick subjects. Athletes demonstrate increased stability. Post-occlusive hyperemia enhances the effects of stress, especially in healthy individuals. Group differences are confirmed by parameter correlations and visualized in graphs.*

Conclusion. *The hemodynamic index matrix is an effective tool for noninvasively assessing the functional state of the microcirculatory bed and the degree of cardiovascular adaptation under the influence of stress and adaptation. The identified hyperreactivity of the endothelial component can serve as a prognostic marker for depletion of adaptive reserves in pathology. The microcirculation pattern characteristic of athletes can be considered a target for rehabilitation measures.*

Keywords: *hemodynamics, microcirculation, dynamic light scattering, adaptation status*

Актуальность.

Оценка адаптационного статуса через неинвазивные оптические методы микроциркуляции важна при исследовании стресс-индуцированных расстройств. Хронический стресс провоцирует окислительный стресс (ROS), снижает биодоступность NO и активирует провоспалительные пути (NLRP3, IRF5), приводя к спазму прекапилляров, слёзду эритроцитов и повышению сосудистой проницаемости с нарушением газообмена [1, 2].

Патофизиологически эндотелиальная дисфункция проявляется деградацией гликокаликса, EndMT (эндотелиально-мезенхимальный переход), стрессом эндоплазматического ретикула и апоптозом эндотелиоцитов под влиянием турбулентного сдвигового напряжения, что усугубляется гипоксией. Подтверждено, что низкое сдвиговое напряжение снижает NO-синтез, усиливает vWF/ADAMTS-13 дисбаланс и воспаление. У больных и спортсменов стресс дифференцирует резервы, наблюдается гиперактивация у здоровых и истощение при патологии [2, 3, 4]. Понимание и количественная оценка подобных закономерностей актуальны для профилактики сердечно-сосудистых патологий.

Цель: изучить влияние адаптационного статуса на параметры микроциркуляции, измеренные методом динамического рассеяния света (mDLS), у здоровых добровольцев, пациентов с подтвержденными хроническими заболеваниями и спортсменов.

Материалы и методы.

Матрица гемодинамических индексов (Hemodynamic Indexes – HI) является результатом многочастотного анализа сдвиговых параметров (сдвиговая скорость, сдвиговый стресс) кожной микроциркуляции. Миниатюрный датчик динамического рассеяния света (Dynamic Light Scattering – mDLS) от Elfi-Tech (Rehovot, Israel) позволяет измерять спекл-сигналы (световые пятна) лазера, инициированные кожным кровотоком. Датчик состоит из близко расположенных излучателя, двух фотоприемников и устройства сбора данных. Небольшое расстояние между детекторами и источником света позволяет подавлять эффект многократного отражения света. Определяются только фотоны, которые были непосредственно отражены от эритроцитов. Многократная фиксация лазерных пятен (спеклов) формирует спекловую статистику.

Частота дискретизации цифрового модуля обработки сигнала составила 16000 Гц. Согласно теореме Колмогорова (условию Найквиста), максимальная полезная частота исследуемого сигнала – 8000 Гц. HI-матрица формировалась тремя частотными диапазонами спекл-колебаний, представляющими из себя логарифмически кратную шкалу мощности колебаний: HI1 – 1–220 Гц, HI2 – 221–1324 Гц, HI3 – 1325–8000 Гц. Гемодинамические индексы интерпретируются путем сопоставления каждой полосе частот определенного диапазона скоростей (напряжений) сдвига. Различия между диапазонами скоростей сдвига (частотными диапазонами) тесно связаны с типом течения слоя крови (капиллярным, артериальным, эндотелиальным (пристеночный)). HI, связанные с низким диапазоном частот (HI1 – непulsатильный элемент), определяют эндотелиальное взаимодействие с

эритроцитами, высокочастотная область (НІЗ – пульсатильный элемент) характеризует в основном быстрый поток пульсирующей крови. Индекс НІ2 является промежуточным. Исследования с применением методов динамического рассеяния света и лазерной доплеровской флоуметрии подтверждают, что различные компоненты гемодинамического спектра отражают специфические механизмы микроциркуляции [5, 6, 7, 8].

В экспериментальном исследовании приняли участие 149 человек обоего пола в возрасте 21 ± 4 года. Испытуемые разбиты на три группы в зависимости от тренированности: 96 человек – соматически здоровые (HEALTHY), 25 человек с наличием хронической соматической патологии (SICK), 28 человек – регулярно занимающиеся спортом (SPORT). Протокол исследования включал 4 последовательных этапа: 1 – 10 мин. покой, 2 – запись НІ показателей прибором ELFI-5 с mDLS датчиком (показатели CONTR), 3 – дозированная физическая нагрузка в форме 10 приседаний, 4-запись НІ показателей (показатели STRESS). В свою очередь протокол записи ELFI-5 реализовывался 5 фазами: 10 сек. – запись mDLS сигнала на указательном пальце руки (Т1), 20 сек. – запись mDLS сигнала при окклюзии кожного кровотока манжетой с давлением 200 мм рт. ст., 10 сек. – запись mDLS сигнала при спущенной манжете (Т2), 20 сек. – запись mDLS сигнала при окклюзии кожного кровотока манжетой, 10 сек. – запись mDLS сигнала при спущенной манжете (Т3). Таким образом, матрица гемодинамических индексов представляет собой расчетные индексы НІ1, НІ2, НІЗ для каждого временного интервала без окклюзии кровотока (Т1, Т2, Т3). Состояние гемодинамики при окклюзии контролировалось отдельным показателем SKF, рассчитываемым в первые 5 сек. окклюзии (START: 1S – первая окклюзия, 2S – вторая окклюзия) и в оставшиеся 15 сек. (END: 1E – первая окклюзия, 2E – вторая окклюзия).

Анализ полученных матриц НІ и графические построения производились с помощью статистического пакета R версии 4.5 [9]. Сравнение матриц производилось попарно у испытуемых в стадиях CONTR и STRESS.

Исследование было одобрено Локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ, протокол № 85 от 24.05.2017.

Результаты и их обсуждение.

Значимые сдвиги элементов матрицы под действием физической нагрузки обнаружены только в период Т1 (до первой окклюзии). Их оценка приведена в таблице.

Таблица 1

Сдвиги матрицы НІ после физической нагрузки ($M \pm SD$)

Группа	Стадия	Т1			Т2			Т3		
		НІ1	НІ2	НІЗ	НІ1	НІ2	НІЗ	НІ1	НІ2	НІЗ
HEALTHY	CONTR	195 ± 24	189 ± 41	107 ± 39	197 ± 25	207 ± 32	131 ± 37	199 ± 26	211 ± 32	136 ± 37
	STRESS	206 ± 26 $p = 0,00014$	212 ± 35 $p < 0,00001$	129 ± 37 $p < 0,00001$	204 ± 26 $p = 0,001$	216 ± 33 $p = 0,005$	144 ± 34 $p < 0,00001$	199 ± 32	211 ± 37	142 ± 38 $p = 0,009$
SICK	CONTR	191 ± 19	181 ± 34	102 ± 35	205 ± 23	207 ± 25	124 ± 28	203 ± 22	206 ± 30	128 ± 30
	STRESS	210 ± 22 $p = 0,00005$	206 ± 23 $p = 0,0005$	116 ± 27 $p = 0,01$	207 ± 23	212 ± 32	133 ± 29 $p = 0,017$	205 ± 24	209 ± 36	133 ± 32
SPORT	CONTR	196 ± 26	187 ± 45	106 ± 47	198 ± 26	207 ± 45	134 ± 47	199 ± 26	208 ± 44	139 ± 47
	STRESS	198 ± 28	204 ± 52 $p = 0,00129$	127 ± 46 $p = 0,00008$	199 ± 24	210 ± 45	143 ± 47	201 ± 23	212 ± 44	143 ± 45

Примечание. Указаны значимые различия между стадиями CONTR и STRESS, установленные по парному ранговому критерию Вилкоксона.

Как видно из представленных данных, достоверные сдвиги в анализируемой матрице отмечаются преимущественно в периоде Т1 (до окклюзии). Динамика неппульсатильных (НІ1) и пульсатильных (НІЗ) элементов матрицы представлена на рисунках 1 и 2.

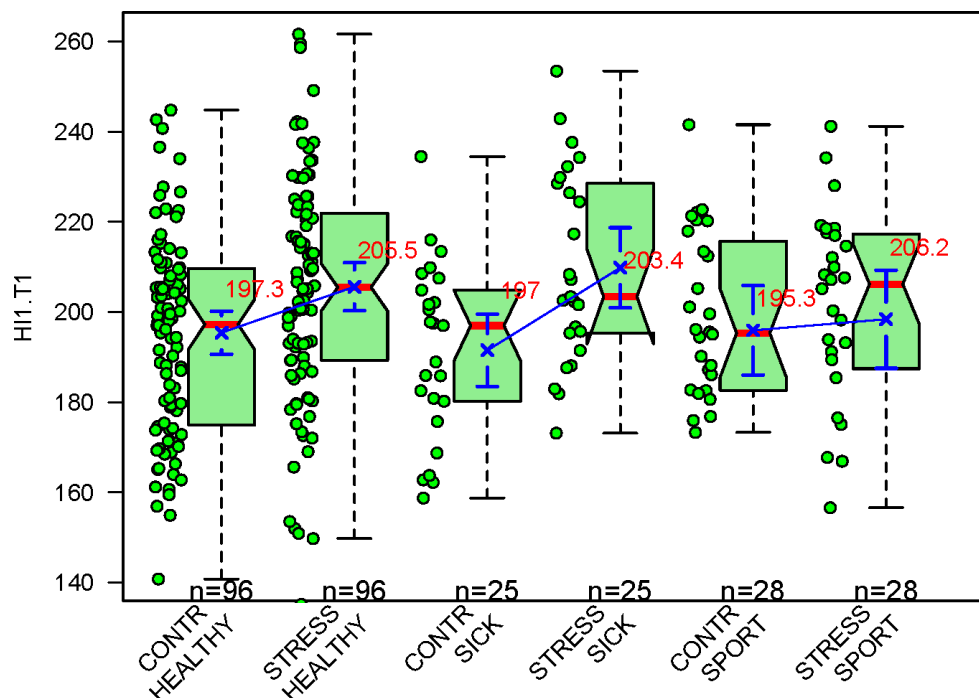


Рис. 1. Различия в непulsatile индексе HI1 по группам (Median, Mean, 95 %CI)

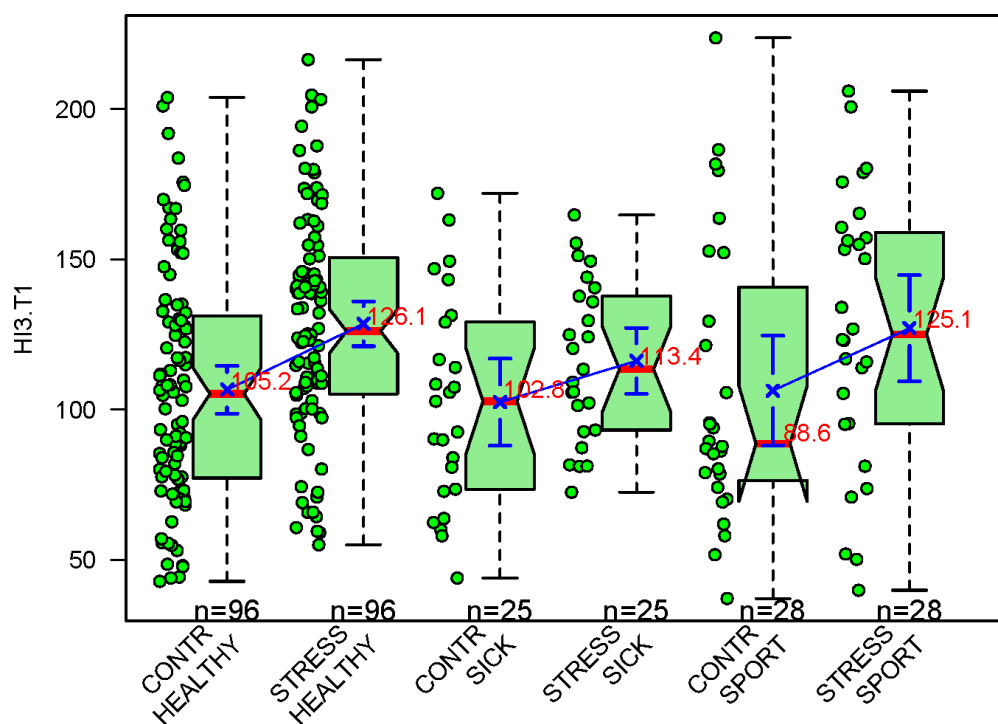


Рис. 2. Различия в pulsatile индексе HI3 по группам (Median, Mean, 95% CI)

При анализе значимых сдвигов периода T1 в таблице 1 и на рисунках 1 и 2 просматриваются закономерные отличия группы спортсменов: отсутствие реакции непulsatile (эндотелиального, HI1) элемента на физическую нагрузку в группе SPORT и выраженная ее реакция в группе SICK (рис. 1); выраженная реакция pulsatile элемента (HI3) на физическую нагрузку в группе SPORT и умеренная ее реакция в группе SICK (рис. 2); в контрольной группе HEALTHY реактивно изменяются все элементы рассматриваемого периода.

Сдвиги матрицы SKF после физической нагрузки (M±SD)

Группа	Стадия	1 окклюзия		2 окклюзия	
		1S	1E	2S	2E
HEALTHY	CONTR	203 ± 25	166 ± 26	205 ± 23	171 ± 29
	STRESS	209 ± 24 p = 0,006	179 ± 31 p = 0,0008	207 ± 22	179 ± 32 p = 0,008
SICK	CONTR	210 ± 21	174 ± 41	204 ± 19	177 ± 30
	STRESS	209 ± 26	182 ± 31	206 ± 22	188 ± 35
SPORT	CONTR	204 ± 22	170 ± 23	203 ± 24	177 ± 31
	STRESS	205 ± 25	175 ± 33	201 ± 23	176 ± 34

Примечание. Указаны значимые различия между стадиями CONTR и STRESS, установленные по парному ранговому критерию Вилкоксона.

Значимые сдвиги матрицы SKF обнаружены только в группе HEALTHY (рис. 3)

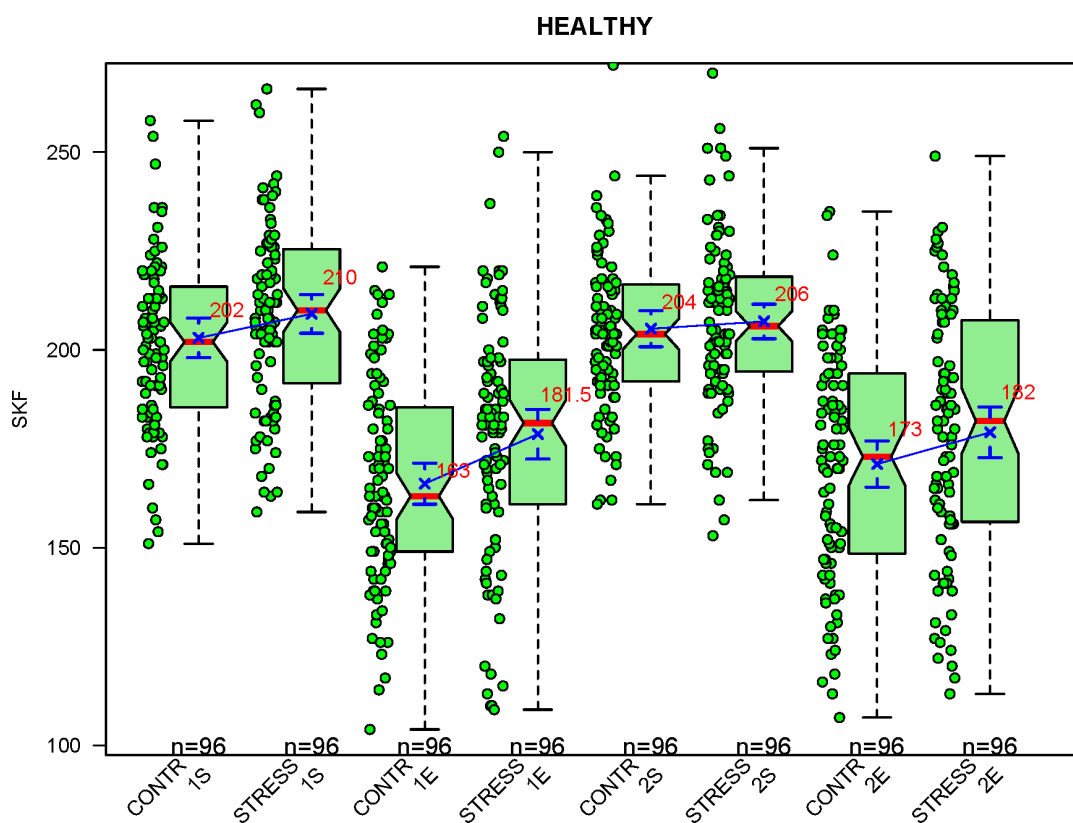


Рис. 3. Сдвиги в матрице SKF в группе HEALTHY (Median, Mean, 95% CI)

Также были рассчитаны абсолютные сдвиги в матрице каждого испытуемого HI. Delta между стадиями CONTR и STRESS. Значимые различия между группами испытуемых в этом показателе проявились в индексе HI в первой стадии (рис. 4).

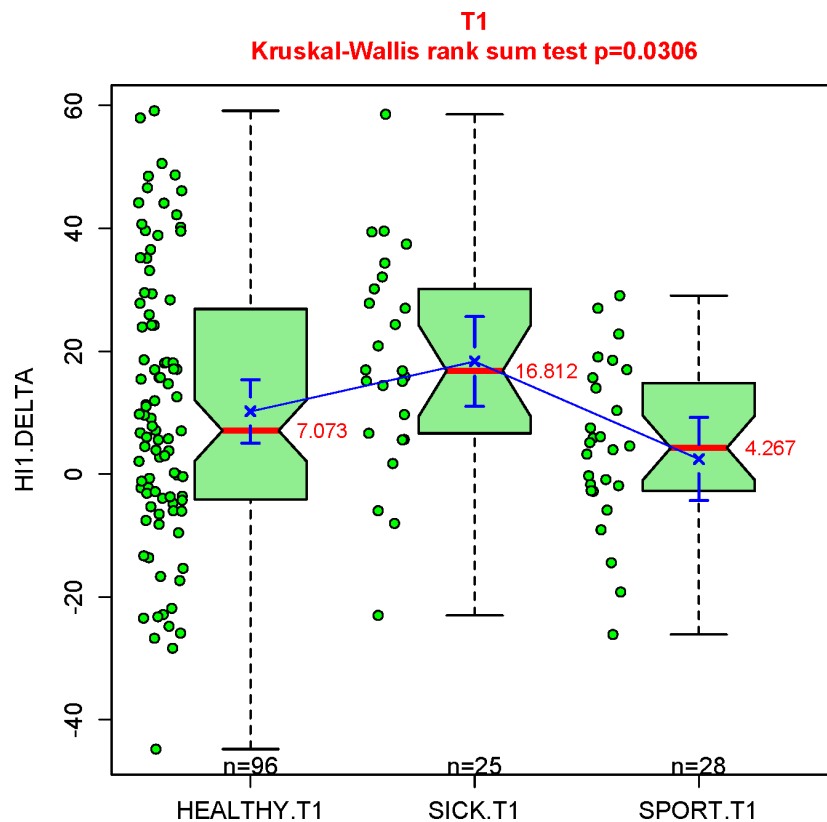


Рис. 4. Межгрупповые различия в показателе HI1.Delta (Median, Mean, 95% CI)

Наблюдаемые на рисунке 4 изменения подтверждают значимость сдвигов непulsatile элемента HI1 в группе SICK.

Полученные различия в динамике непulsatile (HI1) и pulsatile (HI3) элементов матрицы подтверждают чувствительность DLS-метода к изменениям микрогемодинамики при острой мышечной нагрузке у лиц с разным адаптационным статусом. HI1, отражающий эндотелиальное взаимодействие и медленные компоненты кровотока, демонстрирует наибольшую реактивность у пациентов с хронической соматической патологией (SICK), что можно трактовать как напряжение эндотелий-зависимых регуляторных механизмов и использование резервов микроциркуляции для поддержания перфузии. В группе спортсменов (SPORT) отсутствие значимых изменений HI1 при сохранённом росте HI3 свидетельствует о том, что уже на уровне покоя у них реализован более экономичный режим вазомоторного контроля, а прирост кровотока обеспечивается преимущественно за счёт усиления пульсового компонента, что согласуется с данными о тренировочно-индуцированном улучшении эндотелиальной функции при аэробных нагрузках [6, 10].

Современные работы, посвящённые динамическому рассеянию света и лазерным спекл-технологиям, подчёркивают их высокую чувствительность к быстрой перенастройке микроциркуляции и возможность раздельной оценки поверхностных и глубоких сосудистых сплетений кожи. Появление беспроводных DLS-датчиков и комбинированных оптических систем делает перспективным применение матрицы HI как неинвазивного маркера микрососудистых нарушений, включая ранние стадии метаболических и сосудистых заболеваний [6, 8, 11], а также ранние стадии после оперативных вмешательств [12]. На этом фоне показанная в настоящей работе дифференциация ответов в группах HEALTHY, SICK и SPORT может рассматриваться как модель раннего распознавания изменённого фенотипа микроциркуляции, при котором избыточное вовлечение эндотелиального звена (рост HI1) предшествует клинически значимым макрососудистым событиям.

Отсутствие информативности матрицы HI после окклюзии и ограниченная чувствительность индекса SKF к нагрузке у лиц с хронической патологией подчёркивают важность сохранности реактивности резистивных сосудов и микроциркуляторного русла. Литературные данные о тестах с

временной ишемией и реактивной гиперемией (в том числе при использовании лазерных спекл-методов и лазерной доплеровской флоуметрии) показывают, что при развитии эндотелиальной дисфункции амплитуда и скорость реактивной гиперемии снижаются, что сопровождается ослаблением микроциркуляторного ответа и ухудшением прогностических показателей [13, 14]. Выявленные в нашей работе изменения SKF только у соматически здоровых испытуемых можно трактовать как отражение сохранённого резерва вазореактивности, тогда как у пациентов с хроническими заболеваниями вероятно имеет место формирование «ригидного» микрососудистого русла с ограниченной возможностью увеличения кровотока.

У лиц с хронической соматической патологией острая физическая нагрузка вызывает выраженный прирост непulsatile индекса HI1 при умеренном увеличении HI3, что указывает на преимущественное вовлечение эндотелий-зависимых механизмов регуляции и напряжение компенсаторных возможностей микроциркуляции. Такой тип ответа может рассматриваться как раннее проявление микрососудистой дисфункции, при которой для поддержания адекватной перфузии требуется более глубокая мобилизация эндотелиальных резервов [15, 16].

У соматически здоровых испытуемых (HEALTHY) наблюдается сбалансированное увеличение как непulsatile, так и pulsatile элементов матрицы HI, а также сдвиги индекса окклюзии SKF, что отражает сохранённый, многокомпонентный адаптационный ответ микроциркуляции на физический стресс. Отсутствие значимых изменений SKF у пациентов с хронической патологией свидетельствует о снижении реактивности резистивных сосудов и может служить дополнительным индикатором формирования микрососудистого ремоделирования [17, 18].

У тренированных лиц (SPORT) реакция на нагрузку реализуется в основном за счёт роста pulsatile компонента HI3 при стабильном HI1, что свидетельствует о высоком уровне адаптации сердечно-сосудистой системы и сохранности эндотелий-зависимых резервов микроциркуляции. Такая конфигурация ответа согласуется с концепцией тренировочно-индуцированного улучшения эндотелиальной функции и повышения эффективности гемодинамических ответов на нагрузку [10, 19].

Заключение.

Выявленные различия в паттернах микроциркуляторной реактивности отражают последовательность адаптационных состояний сердечно-сосудистой системы. На одном полюсе находятся пациенты с хронической соматической патологией, характеризующейся компенсаторной гиперактивацией эндотелиального звена микроциркуляции на фоне ограниченных резервов артериального компонента. Данное состояние представляет собой патофизиологический паттерн эндотелиальной дисфункции с напряжением компенсаторных механизмов, что согласуется с современными представлениями о роли эндотелиальной активации в патогенезе хронических заболеваний.

На противоположном полюсе находятся высокотренированные спортсмены с оптимизированной микроциркуляцией, характеризующейся высоким базальным функциональным резервом эндотелия и эффективной pulsatile составляющей кровотока. Такой паттерн отражает долговременные структурно-функциональные адаптации, включающие улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, регресс микрососудистого ремоделирования, увеличение капиллярной плотности и оптимизацию гемореологических параметров.

Промежуточное положение занимает группа здоровых испытуемых со сбалансированной реактивностью всех компонентов микроциркуляции, что отражает нормальную физиологическую адаптацию без выраженных признаков дисфункции или специфических тренировочных адаптаций.

С патофизиологической точки зрения, матрица гемодинамических индексов, полученная методом динамического рассеяния света, представляет собой эффективный инструмент неинвазивной оценки функционального состояния микроциркуляторного русла и степени адаптации сердечно-сосудистой системы. Метод позволяет дифференцировать компенсаторные механизмы при патологии от физиологических адаптаций у тренированных лиц, что открывает перспективы для персонализированного подхода к оценке адаптационного статуса организма.

Клиническая значимость полученных результатов заключается в возможности ранней диагностики микроциркуляторных нарушений у пациентов с хронической соматической патологией и мониторинга эффективности реабилитационных программ. Выявленная гиперреактивность эндотелиального компонента может служить прогностическим маркером истощения адаптационных резервов. Напротив, паттерн микроциркуляции, характерный для спортсменов, может рассматриваться как целевой при проведении реабилитационных мероприятий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, анализ матрицы гемодинамических индексов в условиях дозированной физической нагрузки позволяет выявить патофизиологические особенности микроциркуляторной адаптации, связанные с адаптационным статусом организма, и может быть использован для стратификации риска, оценки функциональных резервов и персонализации реабилитационных программ.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Смоляков Ю.Н. – 70% (анализ и интерпретация данных, оформление, техническое редактирование).

Кузник Б.И. – 20% (разработка дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования).

Давыдов С.О. – 10% (техническое редактирование, создание экспериментальной базы исследования).

Список литературы:

1. Wang X., He B. Endothelial dysfunction: Molecular mechanisms and clinical implications. MedComm. 2024. 5 (8). e651. DOI: 10.1002/mco2.651.
2. Feng Y., Li C., Chen J., et al. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: from classical pathways to emerging mechanisms. Vessel Plus. 2025. 9. 8. DOI: 10.20517/2574-1209.2025.39.
3. Joo H.K., Jeon B.H. Endothelial Dysfunction: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches 2.0. Biomedicines. 2025. 13 (11). 2639. DOI: 10.3390/biomedicines13112639.
4. Аксельрод Б.А., Дымова О.В., Толстова И.А., и др. Сравнительный анализ влияния ламинарного и пульсирующего кровотока во время искусственного кровообращения на микроциркуляцию. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2024. 17 (6). 595–601. DOI: 10.17116/kardio202417061595.
5. Смоляков Ю.Н., Калашникова С.А., Федоренко Е.В., и др. Динамические реакции активности коры головного мозга и микроциркуляции на стимулированный стресс. Забайкальский медицинский вестник. 2017. (2). 148–153.
6. Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Davydov S.O., et al. Impact of fitness status on the optically measured hemodynamic indexes. Journal of Healthcare Engineering. 2018. 2018. 1674931. DOI: 10.1155/2018/1674931.
7. Sdobnov A., Piavchenko G., Bykov A., Meglinski I. Advances in Dynamic Light Scattering Imaging of Blood Flow. Laser & Photonics Reviews. 2024. 18 (2). 2300494. DOI: 10.1002/lpor.202300494.
8. Федорович А.А., Королев А.И., Ососков В.С., и др. Новые тренды развития направления по неинвазивному исследованию микроциркуляции в коже человека. Описательный обзор // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6. – С. 94–104. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4412.
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. The R Project for Statistical Computing. 2025. URL: <https://www.R-project.org> (дата обращения: 22.01.2026).
10. Tao X., Chen Y., Zhen K., et al. Effect of continuous aerobic exercise on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in Physiology. 2023. 14. 1043108. DOI: 10.3389/fphys.2023.1043108.
11. Meglinski I., Dunn A., Durduran T., et al. Dynamic light scattering in biomedical applications: feature issue introduction. Biomedical Optics Express. 2024. 15 (5). 2890–2897. DOI: 10.1364/BOE.525699.
12. Хотько Д.Н., Хотько А.И., Попков В.М., и др. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции почки до и после выполнения перкутанной нефролитотрипсии.

- Урология. 2023. (3). 28–32. DOI: 10.18565/urology.2023.3.28-32.
13. Dubensky A., Ryzhkov I., Tsokolaeva Z., et al. Post-occlusive reactive hyperemia variables can be used to diagnose vascular dysfunction in hemorrhagic shock. *Microvascular Research*. 2024. 152. 104647. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104647.
 14. Каладзе Н.Н., Алёшина О.К., Трибрат Н.С., и др. Динамика функциональной активности эндотелия и микроциркуляторных процессов у детей-реконвалесцентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2025. 31 (1). 6–10. DOI: 10.37279/2413-0478-2025-31-6-10.
 15. Harden J.E., David Branch J., Reynolds L.J. Impacts of Physical Inactivity Models on Endothelial Function: A Systematic Review. *Sports Medicine*. 2025. 55. 1937–1952. DOI: 10.1007/s40279-025-02238-x.
 16. Marcuccio G., Candia C., Maniscalco M., Ambrosino P. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: an update on mechanisms, assessment tools and treatment strategies. *Frontiers in Medicine*. 2025. 12. 1550716. DOI: 10.3389/fmed.2025.1550716.
 17. Королев А.И., Ососков В.С., Федорович А.А., и др. Структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи у мужчин с различными фенотипами артериальной гипертензии низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. 23 (10). 15–28. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4133.
 18. Власова Т.И., Власов Т.Д. Современные методы оценки микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2025. 23 (4). 5–21. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21.
 19. Li Z., Luo S., Bai X., et al. Effects of different exercise types on vascular endothelial function in individuals with abnormal glycaemic control: a systematic review and network meta-analysis. 2025. *PeerJ*. 13. e19839. DOI: 10.7717/peerj.19839.

References:

1. Wang X., He B. Endothelial dysfunction: Molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm*. 2024. 5 (8). e651. DOI: 10.1002/mco2.651.
2. Feng Y., Li C., Chen J., et al. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: from classical pathways to emerging mechanisms. *Vessel Plus*. 2025. 9. 8. DOI: 10.20517/2574-1209.2025.39.
3. Joo H.K., Jeon B.H. Endothelial Dysfunction: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches 2.0. *Biomedicines*. 2025. 13 (11). 2639. DOI: 10.3390/biomedicines13112639.
4. Axelrod B.A., Dymova O.V., Tolstova I.A., et al. Comparative analysis of the effects of laminar and pulsatile blood flow during cardiopulmonary bypass on microcirculation. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2024; 17 (6): 595–601. DOI: 10.17116/kardio202417061595.
5. Smolyakov Y.N., Kalashnikova S.A., Fedorenko E.V., et al. Dynamic reactions of cortex activity and microcirculation on stimulated stress. *Zabaikal'skii Meditsinskii Vestnik*. 2017. (2). 148–153.
6. Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Davydov S.O., et al. Impact of fitness status on the optically measured hemodynamic indexes. *Journal of Healthcare Engineering*. 2018. 2018. 1674931. DOI: 10.1155/2018/1674931.
7. Sdobnov A., Piavchenko G., Bykov A., Meglinski I. Advances in Dynamic Light Scattering Imaging of Blood Flow. *Laser & Photonics Reviews*. 2024. 18 (2). 2300494. DOI: 10.1002/lpor.202300494.
8. Fedorovich A.A., Korolev A.I., Ososkov V.S., et al. New trends in non-invasive study of human skin microcirculation. A descriptive review. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2025. 24 (6). 94–104. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4412.
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. The R Project for Statistical Computing. 2025. URL: <https://www.R-project.org> (дата обращения: 22.01.2026).
10. Tao X., Chen Y., Zhen K., et al. Effect of continuous aerobic exercise on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Physiology*. 2023. 14. 1043108. DOI: 10.3389/fphys.2023.1043108.
11. Meglinski I., Dunn A., Durduran T., et al. Dynamic light scattering in biomedical applications: feature

- issue introduction. Biomedical Optics Express. 2024. 15 (5). 2890–2897. DOI: 10.1364/BOE.525699.
12. Khotko D.N., Khotko A.I., Popkov V.M., et al. The use of laser doppler flowmetry to assess the microcirculation of the kidney before and after percutaneous nephrolithotomy. Urologia. 2023. (3). 28–32. DOI: 10.18565/urology.2023.3.28-32.
 13. Dubensky A., Ryzhkov I., Tsokolaeva Z., et al. Post-occlusive reactive hyperemia variables can be used to diagnose vascular dysfunction in hemorrhagic shock. Microvascular Research. 2024. 152. 104647. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104647.
 14. Kaladze N.N., Alyoshina O.K., Tribat N.S., et al. Dynamics of endothelial functional activity and microcirculatory processes in convalescent children after a new coronavirus infection. Vestnik Fizioterapii i Kurortologii. 2025. 31 (1). 6–10. DOI: 10.37279/2413-0478-2025-31-6-10.
 15. Harden J.E., David Branch J., Reynolds L.J. Impacts of Physical Inactivity Models on Endothelial Function: A Systematic Review. Sports Medicine. 2025. 55. 1937–1952. DOI: 10.1007/s40279-025-02238-x.
 16. Marcuccio G., Candia C., Maniscalco M., Ambrosino P. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: an update on mechanisms, assessment tools and treatment strategies. Frontiers in Medicine. 2025. 12. 1550716. DOI: 10.3389/fmed.2025.1550716.
 17. Korolev A.I., Ososkov V.S., Fedorovich A.A., et al. Structural and functional state of the skin microcirculation in men with different phenotypes of hypertension of low and moderate cardiovascular risk. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2024. 23 (10). 15–28. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4133.
 18. Vlasova T.I., Vlasov T.D. Modern methods for assessment of microcirculation. Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya. 2025. 23 (4). 5–21. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21.
 19. Li Z., Luo S., Bai X., et al. Effects of different exercise types on vascular endothelial function in individuals with abnormal glycaemic control: a systematic review and network meta-analysis. 2025. PeerJ. 13. e19839. DOI: 10.7717/peerj.19839.

Информация об авторах:

1. **Смоляков Юрий Николаевич**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской физики и цифровой медицины, e-mail: smolyakov@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0001-7920-7642, ID автора РИНЦ: 7440-6632.
2. **Кузник Борис Ильич**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нормальной физиологии, e-mail: bi_kuznik@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2502-9411, ID автора РИНЦ: 5807-7229.
3. **Давыдов Сергей Олегович**, д.м.н., руководитель инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: davydov-so@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6690-7391, ID автора РИНЦ: 2695-0866.

Information about authors:

1. **Smolyakov Yu.N.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Physics and Digital Medicine, e-mail: smolyakov@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0001-7920-7642.
2. **Kuznik B.I.**, Doctor of Medical Sciences Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation Professor of the Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, E-mail: bi_kuznik@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2502-9411.
3. **Davydov S.O.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the innovative clinic "Academy of Health", E-mail: davydov-so@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6690-7391.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_69

УДК: 616.12: 616.98: 578.834

3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки);

3.1.20 – Кардиология;

3.1.18 – Внутренние болезни.

¹Шилов С.Н., ²Маянская С.Д., ¹Панкова И.В., ¹Березикова Е.Н., ¹Попова А.А., ¹Пинхасов Б.Б.**ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52;²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49**Резюме.**

Цель исследования: сравнить прогностическую значимость показателей активности цитомегаловируса (ЦМВ) и молекулярных биомаркеров (предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого ST2, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β)) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение 24 месяцев наблюдения.

Материал и методы. В исследование включен 151 пациент с ХСН II–IV функциональных классов в возрасте 50–70 лет с последующим проспективным наблюдением в течение 24 месяцев. Комбинированная конечная точка наблюдения включала случаи госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 месяцев наблюдения. Исходно в крови определяли наличие ДНК ЦМВ и уровень его вирусной нагрузки в 1 мл методом полимеразной цепной реакции; уровень NT-proBNP определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа, уровни растворимого ST2, ФНО- α и ИЛ-1 β – твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Наибольший риск летального исхода (ОР = 8,57; 95% ДИ = 1,98–37,1; $p = 0,004$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР = 3,17; 95% ДИ = 1,78–5,64; $p < 0,001$) зарегистрирован у серопозитивных по ЦМВ пациентов. Другие маркеры продемонстрировали меньшее отношение рисков развития летального исхода в течение 24 месяцев от 1,14 (95% ДИ = 1,06–1,24; $p < 0,001$) для ИЛ-1 β до 1,42 (95% ДИ = 1,21–1,66; $p < 0,001$) для растворимого ST2; по комбинированной конечной точке – от 1,1 для ИЛ-1 β (95% ДИ = 1,05–1,15; $p < 0,001$) до 1,30 для растворимого ST2 (95% ДИ = 1,18–1,42; $p < 0,001$). По результатам многофакторного анализа выявлен повышенный риск развития летального исхода (ОР = 1,24; 95% ДИ = 1,12–1,38; $p < 0,001$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР = 1,12; 95% ДИ = 1,07–1,18; $p < 0,001$) при увеличении на каждые 100 копий/мл ДНК ЦМВ. Вирусная нагрузка превосходила по прогностической силе такие факторы, как пол, возраст, фибрилляция предсердий, функциональный класс ХСН и уровни ФНО- α , ИЛ-1 β .

Заключение. Наличие ДНК ЦМВ и уровень вирусной нагрузки ЦМВ являются значимыми маркерами в отношении прогнозирования развития сердечно-сосудистых событий у больных ХСН в течение 24 месяцев, что позволяет рекомендовать их определение для ранней стратификации риска неблагоприятного течения сердечной дисфункции.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, цитомегаловирус, прогноз, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- β , растворимый ST2

¹Shilov S.N., ²Mayanskaya S.D., ¹Pankova I.V., ¹Berezikova E.N., ¹Popova A.A., ¹Pinkhasov B.B.

THE IMPORTANCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND MOLECULAR BIOMARKERS IN PREDICTING ADVERSE OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Novosibirsk State Medical University Russian Federation, 52 Krasnyi Av., Novosibirsk, Russia, 630091

²Kazan State Medical University Russian Federation, 49 Butlerov St., Kazan, Russia, 420012,

Abstract.

The purpose of the study. To compare the prognostic significance of cytomegalovirus (CMV) activity indicators and molecular biomarkers (N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble ST2, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β)) in assessing the risk of developing adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure (CHF) over 24 months of observation.

Material and Methods. The study included 151 patients with functional classes II–IV CHF, aged 50–70 years, with subsequent prospective observation for 24 months. The endpoint was a composite defined as hospitalization for CHF decompensation and the occurrence of adverse clinical events (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction or acute cerebrovascular accident, and pulmonary embolism) during the 24-month observation period. Blood cytomegalovirus DNA was detected using polymerase chain reaction at study entry. NT-proBNP levels were determined by immunochemiluminescent analysis, and soluble ST2, TNF- α , and IL-1 β levels were determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The highest risk of death (OR = 8,57; 95% CI = 1,98–37,1; p = 0,004) and the occurrence of a combined endpoint event (OR = 3,17; 95% CI = 1,78–5,64; p < 0,001) was observed in CMV-seropositive patients. Other markers demonstrated a lower hazard ratio for developing a fatal outcome within 24 months from 1,14 (95% CI = 1,06–1,24; p < 0,001) for IL-1 β to 1,42 (95% CI = 1,21–1,66; p < 0,001) for soluble ST2; for the combined endpoint – from 1,1 for IL-1 β (95% CI = 1,05–1,15; p < 0,001) to 1,30 for soluble ST2 (95% CI = 1,18–1,42; p < 0,001). Multivariate analysis revealed an increased risk of death (OR = 1,24; 95% CI = 1,12–1,38; p < 0,001) and the occurrence of a composite endpoint event (OR = 1,12; 95% CI = 1,07–1,18; p < 0,001) with each 100 copies/mL increase in CMV DNA. Viral load had a greater predictive power than factors such as gender, age, atrial fibrillation, CHF functional class, and TNF- α and IL-1 β levels.

Conclusion. The presence of CMV DNA and the level of CMV viral load are significant markers in predicting the development of cardiovascular events in patients with CHF within 24 months, which allows us to recommend their determination for early risk stratification of the unfavorable course of cardiac dysfunction.

Keywords: heart failure, cytomegalovirus, prognosis, tumor necrosis factor- α , interleukin- β , soluble ST2

Актуальность.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется высокой заболеваемостью и летальностью, несмотря на достижения в области терапевтических подходов, что свидетельствует о неполном контроле над патогенетическими механизмами заболевания. Хроническое воспаление рассматривается как один из основополагающих механизмов хронической сердечной недостаточности (ХСН), который плохо поддается воздействию современных методов лечения [1]. Открытие повышенных уровней ФНО- α в крови пациентов с ХСН было дополнено последующими наблюдениями о росте других провоспалительных цитокинов в этой когорте. Последующие исследования убедительно подтвердили, что активация воспалительных процессов является важным механизмом, вовлеченным в развитие и прогрессирование различных форм ХСН [2, 3].

Понимание антигенов, запускающих активацию воспаления при ХСН, постоянно расширяется. Среди них – тяжёлая цепь миозина α (Myh3a) и пептидные фрагменты бета-1-адренорецептора. Эти молекулы, высвобождающиеся из поврежденных кардиомиоцитов, распознаются Т-клетками, вызывая их активацию и дальнейшее развитие воспаления [4]. Результаты наших ранее опубликованных исследований указывают, что возможным антигеном, влияющим на активность воспалительного процесса при ХСН, является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) [5, 6].

Цитомегаловирус (ЦМВ) у людей с нормальным иммунитетом представляет собой скрытую инфекцию, которая может периодически проявляться. Однако у лиц с иммунодефицитом он может реактивироваться с развитием острой патологии [7]. В свою очередь, вирусные антигены провоцируют выработку хозяином широкого спектра провоспалительных медиаторов [8]. У пожилых пациентов с ХСН реактивация ЦМВ может протекать бессимптомно и оставаться незамеченной, несмотря на ее высокую частоту [9].

Согласно современным рекомендациям, мозговой натрийуретический пептид или предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) являются эталонными биомаркерами сердечной недостаточности. Однако на их уровень могут влиять различные клинические факторы, в том числе возраст, пол, функция почек, индекс массы тела (особенно ожирение), состояние щитовидной железы, заболевания лёгких и анемия [10]. В этом контексте необходима дополнительная оценка других биомаркеров, особенно тех, которые отражают различные патофизиологические механизмы, связанные с сердечной недостаточностью.

Цель исследования – сравнение прогностической значимости показателей активности цитомегаловируса и молекулярных биомаркеров (NT-proBNP, растворимого ST2, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β)) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН в течение 24 месяцев наблюдения.

Материалы и методы.

В исследование включен 151 пациент с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) и возрасте 50–70 лет с последующим проспективным наблюдением в течение 24 месяцев.

Исследование получило одобрение Этического комитета Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска (протокол № 200 от 31.01.2019) и проводилось в период с 2020 г. по 2024 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

По итогам двухлетнего наблюдения за пациентами с ХСН было выделено две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением патологии. Критериями для отнесения пациента к группе неблагоприятного течения ХСН служили следующие события, зафиксированные в течение двухлетнего периода: 1) необходимость госпитализации по причине декомпенсации ХСН; 2) наступление сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или тромбоэмболия легочной артерии; 3) ухудшение функционального класса ХСН на один или более пунктов, а также снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более чем на 10% по сравнению с исходными показателями.

Дизайн исследования приведен на рисунке 1.

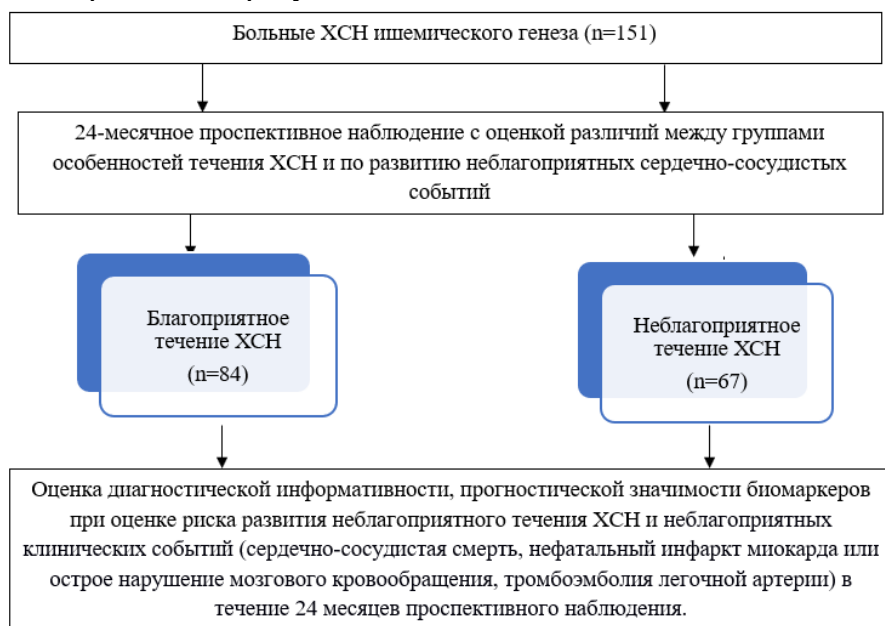


Рисунок 1. Дизайн проведения исследования

Комбинированная конечная точка наблюдения включала случаи госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 месяцев проспективного наблюдения.

При включении пациентов в исследование в крови определяли содержание NT-proBNP методом иммунохемилюминесцентного анализа и уровни растворимого ST2, ФНО- α и ИЛ-1 β методом твердофазного иммуноферментного анализа. Также проводили качественный и количественный анализ на ДНК ЦМВ в 1 мл крови методом полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка результатов проводилась в среде R (версия 4.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для идентификации предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был использован ROC-анализ, включающий построение характеристических кривых и определение площади под ними (AUC). Количественные переменные были описаны медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля), а качественные – абсолютными значениями и их долями в процентах. Сравнение отдаленных исходов (смерть и комбинированная конечная точка) между группами с различным течением заболевания проводилось с помощью многофакторных моделей регрессии Кокса. В качестве объясняющих переменных были включены: принадлежность к группе сравнения, наличие ДНК ЦМВ, уровни NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , пол, возраст, наличие фибрилляции предсердий и 4-й функциональный класс ХСН. Также для сравнения этих исходов между группами применялись однофакторные модели регрессии Кокса. Уровень статистической значимости (ошибка первого рода) был установлен на уровне 0,05.

Результаты.

По большинству зарегистрированных параметров исследованные группы пациентов в зависимости от особенностей течения ХСН (благоприятного и неблагоприятного течения) были сопоставимы: по полу, возрасту, индексу массы тела, количеству перенесенных ранее ИМ и давности последнего перенесенного ИМ, наличию постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий, реваскуляризации в анамнезе (табл. 1). Также группы были сопоставимы по ФК ХСН. Однако у пациентов с неблагоприятным вариантом течения ХСН значимо чаще регистрировалась 2 стадия ХСН по сравнению с больными с благоприятным течением патологии (44,8% против 25%, $p = 0,038$).

Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы у больных с неблагоприятным течением патологии была существенно ниже по сравнению с пациентами с благоприятным течением ХСН ($p = 0,041$), что согласуется с тем, что количество пациентов с 3-4 ФК ХСН было больше среди больных с неблагоприятным течением патологии (68,7% против 53,5%).

Из представленных в таблице параметров ЭхоКГ значимо различался конечный диастолический размер, который был выше у больных с неблагоприятным течением ХСН (57,0 мм [54,0; 61,6] и 52,0 мм [49,0; 59,0], соответственно, $p = 0,042$). У больных с неблагоприятным течением ХСН ФВ ЛЖ имела тенденцию к более низким значениям по сравнению с пациентами с благоприятным течением заболевания (41,0% [36,0; 45,5] и 44,5% [39,0; 54,8], соответственно, $p = 0,116$).

У пациентов с неблагоприятным течением ХСН содержание NT-proBNP, растворимого ST2, ФНО- α и ИЛ-1 β были существенно выше по сравнению с лицами с благоприятным течением ХСН.

Количество пациентов, серопозитивных по ЦМВ, в группе с неблагоприятным течением ХСН было значимо больше по сравнению с группой благоприятного течения ХСН ($p = 0,024$). У серопозитивных по ЦМВ пациентов, у которых в течение 24 месяцев наблюдения регистрировалось прогрессирование ХСН, уровень вирусной нагрузки, определяемый по содержанию ДНК ЦМВ в 1 мл крови, был существенно выше по сравнению с больными, у которых была положительная динамика в клинико-инструментальных критериях ХСН (2 232,0 копий/мл [1 687,0; 2 765,0] и 1 245 копий/мл [991,3; 1 592,0], соответственно, $p < 0,001$).

По проводимой терапии, исследованные пациенты по большинству классов препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН, были сопоставимы кроме ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2, которые существенно чаще ($p = 0,039$) применялись у больных с неблагоприятным течением ХСН, так как среди них исходно было больше пациентов с ФВ ЛЖ менее 40%, при которой,

согласно российским клиническим рекомендациям по сердечной недостаточности 2020 года, действовавших на момент включения в исследование, данный класс лекарственных препаратов рекомендовался, включая и больных без сахарного диабета [11].

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследованных групп

Характеристика	Благоприятное течение ХСН (n = 84)	Неблагоприятное течение ХСН (n = 67)	P
Пол, мужчины, n (%)	55 (65,5)	39 (58,2)	0,455
Индекс массы тела, кг/м ²	30,1 [25,1; 33]	27,7 [24,5; 32,4]	0,146
Возраст, лет	57 [52; 63]	59 [55; 63]	0,187
ПИКС, n (%)	52 (61,9)	44 (65,7)	0,758
Количество инфарктов миокарда в анамнезе, n (%)	32 (38,1)	23 (34,3)	0,214
0	40 (47,6)	27 (40,3)	
1	10 (11,9)	12 (17,9)	
2	2 (2,4)	2 (3,0)	
3	0 (0)	3 (4,5)	
4			
Давность инфаркта миокарда, лет	3,0 [1,5; 4,0]	2,5 [2,0; 4,0]	0,363
Фибрилляция предсердий, n (%)	28 (33,3)	27 (40,3)	0,476
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	59 (70,2)	50 (74,6)	0,678
Стадия ХСН, n (%)	63 (75)	37 (55,2)	0,038
1	21 (25)	30 (44,8)	
2			
ФК ХСН, n (%)	39 (46,4)	21 (31,3)	0,146
· ФК 2	28 (33,3)	26 (38,8)	
· ФК 3	17 (20,2)	20 (29,9)	
· ФК 4			
Тест 6-минутной ходьбы, м	289,5 [188,0; 362,0]	233,0 [139,0; 331,5]	0,041
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	47,0 [39,0; 56,0]	52,0 [42,0-61,0]	0,102
Нарушение углеводного обмена, n (%)	12 (14,3)	8 (11,9)	0,857
ЦМВ+, n (%)	34 (40,5)	45 (67,2)	0,024
ДНК ЦМВ, копий/мл	1245,0 [991,3; 1592,0]	2232,0 [1687,0; 2765,0]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	350,0 [284,0; 526,0]	607,0 [378,5; 920,5]	<0,001
ST2, пг/мл	23,2 [22,3; 26,1]	27,8 [26,5; 31,3]	0,035
ФНО-α, пг/мл	6,1 [4,7; 9,1]	9,4 [6,8; 11,8]	0,02
Интерлейкин-1β, пг/мл	16,1 [14,2; 19,0]	19,7 [15,3; 23,6]	0,039
ФВ ЛЖ, %	44,5 [39,0; 54,8]	41,0 [36,0; 45,5]	0,116
Конечно-диастолический размер, мм	52,0 [49,0; 59,0]	57,0 [54,0; 61,6]	0,042
Конечно-систолический размер, мм	41,0 [35,8; 47,0]	45,0 [40,0; 49,0]	0,059
Терапия ХСН, n (%)	49 (58,3)	46 (68,7)	0,342
· иАПФ	35 (41,7)	21 (31,3)	0,353
· валсартан + сакубитрил	80 (95,2)	62 (92,5)	0,872
· β-адреноблокатор	65 (77,4)	53 (79,1)	0,892
· АМКР	44 (52,4)	49 (73,1)	0,039
· ингибиторы SLTG-2	56 (66,7)	52 (77,6)	0,359
· диуретики			

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЦМВ – цитомегаловирус, ЦМВ+ – серопозитивные пациенты, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, SLTG-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2.

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы ДНК ЦМВ показал, что у серопозитивных пациентов содержание ДНК ЦМВ более 1 687 копий/мл прогнозирует с чувствительностью 67% и специфичностью 81% неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет ($AUC = 0,763$, $p < 0,001$). Также содержание ДНК ЦМВ более 1 687 копий/мл с чувствительностью 68% и специфичностью 92% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев ($AUC = 0,844$, $p < 0,001$).

Таблица 2

ROC-анализ чувствительности и специфичности биомаркеров в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности у больных ХСН в течение 24 месяцев

Показатель	Летальность				Комбинированная конечная точка			
	Чувств., %	Спец., %	AUC	P	Чувств., %	Спец., %	AUC	P
ЦМВ, копий/мл	68	92	0,84	<0,001	67	81	0,76	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	63	64	0,68	0,017	66	71	0,72	<0,001
ФНО- α , пг/мл	68	71	0,72	0,02	91	43	0,73	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	63	72	0,72	0,003	57	77	0,67	<0,001
ST2, пг/мл	63	90	0,81	<0,001	89	68	0,84	<0,001

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , чувств. – чувствительность, спец. – специфичность, AUC – площадь под кривой.

При проведении однофакторного анализа риска развития летального исхода и сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке в течение 24-х месяцев выявлены высокие риски по всем исследованным показателям (табл. 3). При этом наибольший риск летального исхода ($OR = 8,57$; 95% ДИ = 1,98–37,1; $p = 0,004$) и наступления события по комбинированной конечной точке ($OR = 3,17$; 95% ДИ = 1,78–5,64; $p < 0,001$) зарегистрирован у серопозитивных по ЦМВ пациентов. Другие маркеры продемонстрировали отношение рисков развития летального исхода в течение 2-х лет от 1,14 (95% ДИ = 1,06–1,24; $p < 0,001$) для ИЛ-1 β до 1,42 (95% ДИ = 1,21–1,66; $p < 0,001$) для растворимого ST2, по комбинированной конечной точке – от 1,1 для ИЛ-1 β (95% ДИ = 1,05–1,15; $p < 0,001$) до 1,30 для растворимого ST2 (95% ДИ = 1,18–1,42; $p < 0,001$).

Таблица 3

Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (однофакторный анализ)

Показатель	Летальность			Комбинированная конечная точка		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
ЦМВ+	8,57	1,98, 37,1	0,004	3,17	1,78, 5,64	<0,001
ЦМВ, на 100 копий/мл	1,17	1,10, 1,24	<0,001	1,11	1,08, 1,14	<0,001
NT-proBNP, на 100 пг/мл	1,17	1,04, 1,31	0,009	1,2	1,12, 1,28	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,22	1,09, 1,38	<0,001	1,21	1,12, 1,30	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	1,14	1,06, 1,24	<0,001	1,1	1,05, 1,15	<0,001
ST2, пг/мл	1,42	1,21, 1,66	<0,001	1,3	1,18, 1,42	<0,001

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус, ЦМВ+ – серопозитивные пациенты, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

По результатам многофакторного анализа выявлен повышенный риск развития летального исхода ($OR = 1,24$; 95% ДИ = 1,12–1,38; $p < 0,001$) и наступления события по комбинированной конечной точке ($OR = 1,12$; 95% ДИ = 1,07–1,18; $p < 0,001$) при увеличении на каждые 100 копий/мл ДНК ЦМВ (табл. 4). Из остальных переменных показано значимое повышение риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение 24-х месяцев только для NT-proBNP ($OR = 1,20$; 95% ДИ = 1,01–1,43; $p = 0,041$).

Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
(многофакторный анализ)

Показатель	Летальность			Комбинированная конечная точка		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
ЦМВ, на 100 копий/мл	1,24	1,12, 1,38	<0,001	1,12	1,07, 1,18	<0,001
NT-proBNP, на 100 пг/мл	0,89	0,66, 1,20	0,449	1,2	1,01, 1,43	0,041
ФНО- α , пг/мл	0,83	0,61, 1,11	0,211	1	0,85, 1,18	0,976
ИЛ-1 β , пг/мл	1	0,85, 1,16	0,952	0,93	0,86, 1,02	0,124
Пол, мужской	0,63	0,14, 2,83	0,547	0,79	0,36, 1,73	0,553
Возраст, лет	1,09	0,93, 1,27	0,313	1,02	0,94, 1,10	0,703
Фибрилляция предсердий	1,72	0,59, 5,00	0,318	1,15	0,63, 2,09	0,656
ФК ХСН 4	2,42	0,38, 15,3	0,348	0,46	0,15, 1,47	0,192

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Обсуждение.

Сердечная недостаточность является одной из основных причин смертности во всем мире. Поэтому необходимы надежные маркеры, посредством которых врач сможет определить прогноз течения ХСН в течение определенных временных интервалов наблюдения за пациентами.

Биомаркеры играют ключевую роль в современной медицине, выступая в качестве молекулярных индикаторов физиологических состояний, патологических процессов и эффективности фармакологического вмешательства. Для того чтобы биомаркер был признан клинически значимым, он должен соответствовать строгим требованиям: высокая чувствительность и специфичность, а также наличие быстрых, точных, воспроизводимых, стандартизированных и экономически эффективных методов его количественного определения [12]. В контексте сердечной недостаточности, ряд биомаркеров, включая NT-proBNP, тропонин, растворимый ST2 и галектин-3, уже доказали свою надежность в прогнозировании частоты возникновения, тяжести и исходов заболевания [13].

Чтобы новый биомаркер можно было считать полезным для ведения пациентов с сердечной недостаточностью, он должен демонстрировать клиническую ценность в одной или нескольких из следующих областей: диагностика, прогностическая оценка посредством стратификации риска, мониторинг терапевтического ответа или раннее выявление серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как смерть или острый инфаркт миокарда [14].

В соответствии с текущими клиническими руководствами, натрийуретические пептиды, такие как BNP или его N-концевой предшественник (NT-proBNP), являются признанными эталонными биомаркерами для оценки сердечной недостаточности. Однако следует учитывать, что интерпретация их уровней может быть затруднена из-за влияния множества клинических факторов, включая возрастные изменения, половые различия, степень нарушения функции почек, индекс массы тела (особенно при наличии ожирения), статус щитовидной железы, наличие сопутствующих заболеваний легких и анемии [10]. Следовательно, для более глубокого понимания патофизиологических процессов, лежащих в основе сердечной недостаточности, целесообразно проводить дополнительное исследование других биомаркеров, основанных на понимании этиологии и патогенеза заболевания.

Результаты нашего исследования показали, что содержание ДНК ЦМВ более 1 687 копий/мл позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистую смерть в течение 24-х месяцев. Из других исследованных биомаркеров только растворимый ST2 показал сопоставимую чувствительность и специфичность в отношении прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти. ИЛ-1 β , ФНО- α и NT-proBNP уступали титру ДНК ЦМВ и уровням растворимого ST2 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Предыдущие исследования также продемонстрировали высокую значимость уровней растворимого ST2 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН. Так было доказано, что концентрация растворимого ST2 имеет важное прогностическое значение как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности. Использование мультимаркерного подхода с применением растворимого ST2 и NT-proBNP улучшает стратификацию риска и позволяет более точно выявлять пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая смертность. В отличие от NT-proBNP, на прогностическую эффективность ST2 не оказывают существенного влияния такие распространенные сопутствующие факторы, как ожирение, пожилой возраст, фибрилляция предсердий или нарушение функции почек [15]. Высокая прогностическая значимость уровня ДНК ЦМВ у больных ХСН в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая летальный исход в течение 24-х месяцев, нами продемонстрирована впервые.

Первоначальный однофакторный анализ нашего исследования не выявил существенного прогностического значения количества вирусной нагрузки ЦМВ для неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, по сравнению с другими биомаркерами. Однако качественное определение ЦМВ, указывающее на сам факт наличия вируса, продемонстрировало высокую прогностическую способность. У пациентов с ЦМВ-инфекцией (серопозитивных) риск смерти в течение 24 месяцев увеличивается в 8,57 раз, а риск комбинированного неблагоприятного исхода – в 3,17 раз по сравнению с серонегативными пациентами. Эти риски значительно выше, чем у пациентов с повышенными уровнями NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , ST2 и ДНК ЦМВ.

Ситуация изменилась при многофакторном анализе. Здесь уровень вирусной нагрузки ЦМВ стал значимым предиктором. Каждое увеличение на 100 копий/мл ДНК ЦМВ ассоциировалось с повышением риска летального исхода в 1,24 раза и комбинированного неблагоприятного исхода в 1,12 раза. В этом комплексном анализе вирусная нагрузка превосходила по прогностической силе такие факторы, как пол, возраст, фибрилляция предсердий, функциональный класс ХСН и уровни ФНО- α , ИЛ-1 β . Среди прочих переменных только NT-proBNP показал значимость для прогнозирования комбинированного исхода, но не для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти.

Предыдущие клинические исследования показали, что сердечная недостаточность связана с повышением биомаркеров воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО- α , растворимый ST2 [2, 3, 16]. С другой стороны, ЦМВ-инфекция, будучи системным заболеванием, способна вызывать скрытое, субклиническое воспаление. Одним из ключевых маркеров этого воспаления является С-реактивный белок (СРБ), который, как показали многочисленные исследования, отражает интенсивность воспалительного процесса и чувствительно реагирует на повреждение тканей. Его уровень напрямую коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности [17]. Уровень СРБ в сыворотке крови повышается при различных формах ишемической болезни сердца: стабильной и нестабильной стенокардии, а также при остром инфаркте миокарда [18]. Проспективные исследования подтвердили, что высокочувствительный СРБ является независимым предиктором инфаркта миокарда. Более того, устойчиво высокий уровень СРБ указывает на повышенный риск развития коронарных событий [19]. Примечательно, что уровень СРБ тесно связан с уровнем вирусной ДНК ЦМВ [20], подтверждая гипотезу об участии ЦМВ инфекции в развитии воспалительного процесса при ХСН.

Исследования, проведенные Tang-Feldman Y.J. et al., пролили свет на механизм, с помощью которого ЦМВ провоцирует воспалительные процессы [21]. Ключевым звеном в этом процессе является высвобождение арахидоновой кислоты после заражения клеток ЦМВ. Эта кислота, в свою очередь, запускает каскад реакций, катализируемый циклооксигеназой (ЦОГ). ЦОГ, активируясь ранними вирусными белками IE-72/IE-86, приводит к увеличению продукции активных форм кислорода (АФК). Повышенная концентрация АФК играет решающую роль в активации фактора транскрипции NF- κ B, который в неактивном состоянии находится в цитоплазме клетки. Активация NF- κ B запускает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8. Дальнейшие исследования Prochnau D. et al. подтвердили значительное повышение уровня ряда воспалительных факторов, включая ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор роста тромбоцитов, в гладкомышечных клетках сосудов через 24 и 72

часа после инфицирования ЦМВ [22]. ИЛ-6, помимо прямого повреждающего действия, также стимулирует эндотелиоциты к высвобождению моноцитарного хемоаттрактантного белка-2 (CCL-2). CCL-2 привлекает в интиму дополнительные моноциты и лимфоциты, усиливая воспаление в пораженной области. ИЛ-8, в свою очередь, активирует нейтрофилы, которые в процессе так называемого «окислительного взрыва» выделяют огромное количество АФК. Этот поток АФК создает порочный круг, дальнейшим стимулируя выработку NF-κB и, следовательно, ещё большего количества воспалительных факторов. В итоге, взаимодействие всех этих факторов образует сложную сеть взаимосвязанных процессов, где каждый фактор влияет на другие, усугубляя воспаление и способствуя развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. ЦМВ, через свое влияние на продукцию АФК и активацию NF-κB, играет ключевую роль в этом патологическом каскаде [22], подчеркивая важность исследования взаимосвязи вирусной инфекции и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сравнения значимости маркеров ЦМВ инфекции (качественных и количественных) с ранее исследованными биомаркерами воспаления, такими как ФНО-α, ИЛ-1β, растворимым ST2 и «золотым» диагностическим и прогностическим маркером при ХСН - NT-proBNP, в прогнозировании особенностей течения ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Заключение:

1. Серопозитивный статус к ЦМВ у больных ХСН является лучшим прогностическим маркером прогрессирования сердечной дисфункции и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев по сравнению с используемым в клинической практике для прогнозирования течения ХСН предшественником мозгового натрийуретического пептида, а также с такими биомаркерами, как ФНО-α, ИЛ-1β, растворимый ST2 и ММР-9.
2. Уровень вирусной нагрузки ЦМВ при оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев превосходит по прогностической значимости такие переменные, как пол и возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий и 4 ФК ХСН, уровни NT-proBNP, ФНО-α и ИЛ-1β.
3. Для прогноза развития сердечно-сосудистой смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев у пациентов ХСН целесообразно проводить качественный и качественный анализ на ЦМВ.

Сведения о финансировании и конфликте интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Шилов С.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Маянская С.Д. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Панкова И.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Березикова Е.Н. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного текста статьи).

Попова А.А. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Пинхасов Б.Б. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N. et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res.* 2024. 73 (5). 709–723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
2. Хазова Е.В., Булашова О.В. Роль системного воспаления при сердечной недостаточности.

- Казанский медицинский журнал. 2021. 102 (4). 510–517. doi: 10.17816/KMJ2021-510.
3. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. и др. Биомаркеры воспаления в прогнозировании исходов хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: результаты факторного анализа. Кардиология. 2024. 64 (2). 18–26. doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2465.
 4. Napke N., Heinrichs M., Ashour D. et al. Identification of a novel cardiac epitope triggering T-cell responses in patients with myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2022. 173. 25–29. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.09.001.
 5. Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Цитомегаловирусная инфекция как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью. Практическая медицина. 2023. 21 (5). 18–24. doi: 10.32000/2072-1757-2023-5-18-24.
 6. Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Сибирский научный медицинский журнал. 2024. 44 (3). 183–190. doi: 10.18699/SSMJ20240320.
 7. Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. Nat Rev Microbiol. 2021. 19 (12). 759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z.
 8. Мальцева С.В., Пигаревский П.В., Давыдова Н.Г., Снегова В.А. Роль цитомегаловируса и интерлейкина-8 в дестабилизации атеросклеротических поражений у человека // Медицинский академический журнал. 2021. 21 (1). 11–17. doi: 10.17816/MAJ58500.
 9. Stowe R.P., Kozlova E.V., Yetman D.L. et al. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. Exp Gerontol. 2007. 42 (6). 563–70. doi: 10.1016/j.exger.2007.01.005.
 10. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024. 29 (11). 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
 11. Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. 5 (11). 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
 12. Kovenskiy A., Mukhatayev Z., Sailybayeva A. et al. Diagnostic and prognostic value of circulating biomarkers in heart failure. Front Cardiovasc Med. 2025. 12. 1633164. doi: 10.3389/fcvm.2025.1633164.
 13. Berezin A.E., Berezin A.A. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. Ann Lab Med. 2023. 43 (3). 225–236. doi: 10.3343/alm.2023.43.3.225.
 14. Bastos J.M., Scala N., Perpétuo L. et al. Integrative bioinformatic analysis of prognostic biomarkers in heart failure: Insights from clinical trials. Eur J Clin Invest. 2025. 55 (4). e70010. doi: 10.1111/eci.70010.
 15. Sciatti E., Merlo A., Scangiuzzi C. et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. J Clin Med. 2023. 12 (12). 3970. doi: 10.3390/jcm12123970.
 16. Romero-Cabrera J.L., Ankeny J., Fernández-Montero A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Advanced Biomarkers for Predicting Incident Cardiovascular Disease among Asymptomatic Middle-Aged Adults. Int J Mol Sci. 2022. 23 (21). 13540. doi: 10.3390/ijms232113540.
 17. Zhang P., Mo D., Lin F., Dai H. Relationship between novel inflammatory markers derived from high-sensitivity C-reactive protein and heart failure: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2025. 25 (1). 111. doi: 10.1186/s12872-025-04558-2.
 18. Lamabadusuriya D., Jayawardene P., Cader F.A., Wickramarachchi U. High-sensitivity C-reactive protein and its role in coronary atherosclerotic disease: a review of current literature. Postgrad Med J. 2025. 102 (1203). 17–24. doi: 10.1093/postmj/qgaf093.
 19. Hartley A., Rostamian S., Kaura A. et al. The relationship of baseline high-sensitivity C-reactive protein with incident cardiovascular events and all-cause mortality over 20 years. EBioMedicine. 2025. 117. 105786. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105786.
 20. Никитская Е.А., Гривель Ж.Ш., Марюхнич Е.В. и др. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом. ACTA NATURAE. 2016. 2 (29). 114–119. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-2-102-107.

21. Tang-Feldman Y.J., Lochhead S.R., Lochhead G.R. et al. Murine cytomegalovirus (MCMV) infection upregulates P38 MAP kinase in aortas of Apo E KO mice: a molecular mechanism for MCMV-induced acceleration of atherosclerosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013. 6 (1): 54–64. doi: 10.1007/s12265-012-9428-x.
22. Prochnau D., Straube E., Figulla H.R., Rödel J. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012. 23 (2). e26–30. doi: 10.1155/2012/987476.

References:

1. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N. et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res.* 2024. 73 (5). 709–723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
2. Khazova E.V., Bulashova O.V. The role of systemic inflammation in heart failure. *Kazan Medical Journal.* 2021. 102 (4). 510–517. doi: 10.17816/KMJ2021-510. In Russian.
3. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. et al. Biomarkers of Inflammation in Predicting the Outcomes of Heart Failure of Ischemic Etiology: the Results of Factor Analysis. *Kardiologiya.* 2024. 64 (2). 18–26. doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2465. In Russian.
4. Hapke N., Heinrichs M., Ashour D. et al. Identification of a novel cardiac epitope triggering T-cell responses in patients with myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2022. 173. 25–29. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.09.001.
5. Shilov S.N., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., et al. Cytomegalovirus infection as a risk factor for adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure. *Practical medicine.* 2023. 21 (5). 18–24. doi: 10.32000/2072-1757-2023-5-18-24. In Russian.
6. Shilov S.N., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., et al. Cytomegalovirus antibody level and progression of chronic heart failure. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2024. 44 (3). 183–190. doi: 10.18699/SSMJ20240320. In Russian.
7. Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021. 19 (12). 759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z.
8. Maltseva S.V., Pigarevsky P.V., Davydova N.G., Snegova V.A. The role of cytomegalovirus and interleukin-8 in destabilization of atherosclerotic lesions in humans. *Medical Academic Journal.* 2021. 21 (1). 11–17. doi: 10.17816/MAJ58500. In Russian.
9. Stowe R.P., Kozlova E.V., Yetman D.L. et al. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp Gerontol.* 2007. 42 (6). 563–70. doi: 10.1016/j.exger.2007.01.005.
10. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M. et al. *Russian Journal of Cardiology.* 2024. 29 (11). 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162. In Russian.
11. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020. 25 (11). 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. In Russian.
12. Kovenskiy A., Mukhatayev Z., Sailybayeva A. et al. Diagnostic and prognostic value of circulating biomarkers in heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2025. 12. 1633164. doi: 10.3389/fcvm.2025.1633164.
13. Berezin A.E., Berezin A.A. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med.* 2023. 43 (3). 225–236. doi: 10.3343/alm.2023.43.3.225.
14. Bastos J.M., Scala N., Perpétuo L. et al. Integrative bioinformatic analysis of prognostic biomarkers in heart failure: Insights from clinical trials. *Eur J Clin Invest.* 2025. 55 (4). e70010. doi: 10.1111/eci.70010.
15. Sciatti E., Merlo A., Scangiuizzi C. et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *J Clin Med.* 2023. 12 (12). 3970. doi: 10.3390/jcm12123970.
16. Romero-Cabrera J.L., Ankeny J., Fernández-Montero A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Advanced Biomarkers for Predicting Incident Cardiovascular Disease among Asymptomatic Middle-Aged Adults. *Int J Mol Sci.* 2022. 23 (21). 13540. doi: 10.3390/ijms232113540.
17. Zhang P., Mo D., Lin F., Dai H. Relationship between novel inflammatory markers derived from high-sensitivity C-reactive protein and heart failure: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025. 25

- (1). 111. doi: 10.1186/s12872-025-04558-2.
18. Lamabadusuriya D., Jayawardene P., Cader F.A., Wickramarachchi U. High-sensitivity C-reactive protein and its role in coronary atherosclerotic disease: a review of current literature. *Postgrad Med J.* 2025. 102 (1203). 17–24. doi: 10.1093/postmj/qgaf093.
 19. Hartley A., Rostamian S., Kaura A. et al. The relationship of baseline high-sensitivity C-reactive protein with incident cardiovascular events and all-cause mortality over 20 years. *EBioMedicine.* 2025. 117. 105786. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105786.
 20. Nikitskaya E.A., Griewel Zh.Sh., Mariukhnich E.V. et al. Cytomegalovirus in Plasma of Acute Coronary Syndrome Patients. *ACTA NATURAE.* 2016. 2 (29). 114–119. doi: 10.32607/20758251-2016-8-2-102-107. In Russian.
 21. Tang-Feldman Y.J., Lochhead S.R., Lochhead G.R. et al. Murine cytomegalovirus (MCMV) infection upregulates P38 MAP kinase in aortas of Apo E KO mice: a molecular mechanism for MCMV-induced acceleration of atherosclerosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013. 6 (1): 54–64. doi: 10.1007/s12265-012-9428-x.
 22. Prochnau D., Straube E., Figulla H.R., Rödel J. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012. 23 (2). e26–30. doi: 10.1155/2012/987476.

Информация об авторах:

1. **Шилов Сергей Николаевич** – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID РИНЦ: 646890; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Маянская Светлана Дмитриевна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии; e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395.
3. **Панкова Ирина Владимировна** - ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: pankovairin@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7864-3194.
4. **Березикова Екатерина Николаевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой; e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID РИНЦ: 512551; Author ID Scopus: 26641075000.
5. **Попова Анна Александровна** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
6. **Пинхасов Борис Борисович** – д.м.н. доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: pin71nsk@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4579-425X.

Author information:

1. **Shilov S.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Mayanskaya S.D.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy; e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395.
3. **Pankova I.V.**, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: pankovairin@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7864-3194.
4. **Berezikova E.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine named after academician L.D. Sidorova; e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID Scopus: 26641075000.

5. **Порова А.А.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
6. **Pinkhasov B.B.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: pin71nsk@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4579-425X.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_82

УДК: 616-053.31 + 575

3.1.21 – Педиатрия;

1.5.7 – Генетика;

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

Кудрявцева Е.В., Третьякова Т.Б., Захарова С.Ю.,

Кинжалова С.В., Соколова А.Е., Гаева А.И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения РФ, 620028, Россия, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург****Резюме.**

Цель исследования: оценить частоту выявления моногенных нарушений у новорожденных с энцефалопатией при использовании полноэкзомного секвенирования.

Материалы и методы. Проведено когортное описательное исследование на базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ в 2024–2025 гг. Проанализированы результаты полного секвенирования экзона (ПСЭ) 41 новорожденного, гестационный возраст которых составил более 28 недель, с неонатальной энцефалопатией (НЭ). Фенотип описывали по «большим» и «малым» критериям риска генетической патологии. Врожденные пороки развития (ВПР) были выявлены у 11 (27%) детей.

Результаты. Генетические варианты различной значимости выявлены у 7 (17,07%) детей, включенных в исследование, в 8 генах (*PRD1*, *DNAH5*, *DOCK7*, *SDHA*, *SLC45A2*, *RS1*, *KMT2D*, *TUBA1A*). В 75% случаев подтверждена ассоциация находки с клиническим фенотипом. У 3 (37,5%) пациентов варианты классифицированы как имеющие неопределенное клиническое значение. У доношенных новорожденных частота находок составила 22,58%, у недоношенных детей значимые варианты выявлены не были. У детей с ВПР результативность ПСЭ оказалась 36,36% против 10% без ВПР ($p = 0,069$).

Заключение. ПСЭ является эффективным методом выявления генетических причин НЭ, особенно у доношенных новорожденных и при сочетании с ВПР. Своевременная генетическая диагностика важна для уточнения прогноза для жизни и здоровья, персонализации лечения.

Ключевые слова: энцефалопатия новорожденных, полноэкзомное секвенирование, секвенирование нового поколения, неонатальный скрининг, врожденные пороки развития

Kudryavtseva E.V., Tretyakova T.B., Zakharova S.Yu., Kinzhalova S.V., Sokolova A.E., Gaeva A.I.

RESULTS OF WHOLE EXOME SEQUENCING IN NEONATES WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY**Federal State Budgetary Institution “Ural Research Institute for Maternal and Infant Protection” of the
Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Repin St., Ekaterinburg, Russia 620028****Abstract.**

Objective: to assess the detection rate of monogenic disorders in neonates with encephalopathy using whole-exome sequencing.

Materials and Methods. A cohort descriptive study was conducted at the Ural Research Institute for Maternal and Child Health in 2024–2025. Whole-exome sequencing (WES) results from 41 neonates with neonatal encephalopathy (NE) at a gestational age greater than 28 weeks were analyzed. The phenotype was characterized using "major" and "minor" risk criteria for genetic pathology. Congenital malformations were identified in 11 (27%) infants.

Results: Genetic variants of varying significance were detected in 7 (17,07%) children included in the study, in 8 genes (PRD1, DNAH5, DOCK7, SDHA, SLC45A2, RS1, KMT2D, TUBA1A). An association of the finding with the clinical phenotype was confirmed in 75% of cases. In 3 (37,5%) patients, the variants were classified as having uncertain clinical significance. In full-term newborns, the frequency of findings was 22,58%, while in premature infants, no significant variants were identified. In children with congenital malformations, the effectiveness of WES was 36,36% versus 10% in those without congenital malformations ($p = 0,069$).

Conclusion. WES is an effective method for identifying the genetic causes of NE, especially in full-term newborns and in combination with congenital malformations. Timely genetic diagnosis is important for clarifying the prognosis for life and health, personalizing treatment.

Keywords: neonatal encephalopathy, whole exome sequencing, next-generation sequencing, neonatal screening, congenital malformations

Актуальность.

Неонатальная энцефалопатия (НЭ) представляет собой клинический синдром с нарушением сознания и неврологическими проявлениями у новорожденных. Частота встречаемости данного состояния составляет в среднем 1–7 на 1000 живорожденных доношенных детей [1, 2]. НЭ существенно повышает риск перинатальной и младенческой смертности, а также детской инвалидности [1]. Этиология неонатальной энцефалопатии мультифакторна. При этом, наряду с известными причинами, всё больше данных свидетельствует о значительной роли генетических нарушений, в частности моногенных заболеваний [1]. Существует множество генетических заболеваний, частью симптомокомплекса которых является НЭ: заболевания, влияющие на энергетический метаболизм и нейромедиаторные пути, болезни накопления, митохондриальные заболевания и другие [2].

Использование полного секвенирования экзона (ПСЭ) у новорожденных может существенно повысить выявляемость генетических причин НЭ, достигая диагностической отдачи до 36% [1, 2]. Выявление значимых генетических вариантов способствует не только уточнению диагноза, но и планированию индивидуального лечения и прогнозирования исхода.

Цель исследования: оценить частоту выявления моногенных нарушений у новорожденных с энцефалопатией при использовании полноэкзомного секвенирования.

Материалы и методы.

Проведено когортное описательное исследование.

Проанализированы результаты обследования детей, родившихся в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ в 2024–2025 гг.

От законных представителей (матерей) новорожденных было получено информированное добровольное согласие на проведение полного секвенирования экзона (ПСЭ) ребенку и на использование деперсонифицированных данных для научных исследований.

В исследование включались новорожденные, биоматериал которых (венозная незамороженная кровь) был направлен на проведение ПСЭ методом NGS (Next generation sequencing – секвенирование нового поколения) в рамках проекта «ЭКЗАМЕН» в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) в связи с НЭ в 2025 году. Всем детям, включенным в исследование, был проведен осмотр врача-генетика.

Цельная венозная кровь собиралась в пробирки с ЭДТА (в объеме не менее 1 мл) и далее доставлялась в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с соблюдением правил взятия, хранения и доставки биоматериала.

Критерии включения в исследование:

- согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании;
- энцефалопатия новорожденного;
- срок гестации на момент рождения ребенка более 28 недель;

– наличие результатов исследования ПСЭ.

Критерии не включения:

- отказ родителей (законных представителей) от участия в исследовании;
- наличие хромосомных аномалий у новорожденного;
- ранние и сверхранные преждевременные роды.

Критерии исключения:

- отсутствие результата ПСЭ.

Для оптимизации биоинформатической обработки и повышения информативности исследования ПСЭ на каждого новорожденного, включенного в исследование, заполнялась онлайн форма с детализированным описанием фенотипа и указанием «больших» и «малых» критериев включения новорожденных в группу риска по наличию моногенной патологии [3, 4].

При описании клинической характеристики исследуемой группы использовались методы описательной статистики. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2016» и «StatSoft Statistica 13.0» (StatSoft, США), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Для качественных характеристик указывались абсолютные значения и относительные (в процентах, %). Для количественных характеристик указывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (ИКР) между 1 и 3 перцентилями, поскольку распределение не соответствовало нормальному (для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка).

Исследование было одобрено Локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, протокол № 1 от 20.02.2026.

Результаты.

Клиническая характеристика исследуемой группы.

Всего в исследование был включен 41 новорожденный, среди которых 9 (21,95%) женского пола и 32 (78,05%) мужского.

Средний срок гестации составил 38 недель 6 дней. 10 (24,39%) детей родились недоношенными, остальные – доношенными (75,61%). Средняя масса составила 3 160 (2 600; 3 490) грамм, длина – 50 (47; 52) см. Средняя оценка по Апгар на 1 и 5 минуте составила соответственно 4 (3; 6) и 6 (5; 7) баллов.

Количество новорожденных, имеющих «большие» и «малые» критерии для включения в группу риска по наличию генетической патологии (помимо НЭ), представлено в таблице 1. В среднем у одного ребенка было 2 (2; 3) «больших» и 2 (1; 2) «малых» критерия. Врожденные пороки развития (ВПР) были определены у 11 (26,83%) детей.

Таблица 1

Наличие «больших» и «малых» критериев для включения новорожденных в группу риска.

«Большие» критерии	Абс. (%)	«Малые» критерии	Абс. (%)
Отягощенный генеалогический анамнез	2 (4,88)	КГВ*	2 (4,88)
ВПР*	11 (26,83)	Малые аномалии развития	9 (21,95)
Оценка по Апгар <5	21 (51,22)	Оценка по Апгар 5-6	11 (26,83)
МГВ*	10 (24,39)		
Судороги	21 (51,22)		
Симптомокомплекс «вялого» ребенка	21 (51,22)		

*Примечание. ВПР – врожденные пороки развития; МГВ – малый для гестационного возраста; КГВ – крупный для гестационного возраста.

Генетические находки различной степени значимости были выявлены у 7 (17,07%) детей в 8 генах (у одного ребенка было выявлено 2 варианта), спектр выявленных вариантов представлен в таблице 2.

Таблица 2

Выявленные генетические варианты

Ген, вариант (N = 8)	Категория, тип наследования	Ассоциированная патология (omim)	Фенотип	Ассоциация выявленного варианта с НЭ
PRD1, c.1849+1G>T (гетерозиготный)	P, AD	Поликистоз почек	НЭ. Интеллектуальная недостаточность и эпилепсия у сибса. Судороги. Мышечная слабость.	нет
DNAH5 c.1207C>T (гомозиготный)	LP, AR	Первичная цилиарная дискинезия	НЭ. Нарушения слуха (по результатам аудиоскрининга). ВПС: декстрокардия с зеркальным расположением органов, situs inversus. Мышечная слабость.	нет
DOCK7 c.874G>A, DOCK7 c.749C>T, компаунд гетерозиготный	VUS, AR	Эпилептическая энцефалопатия	НЭ. Судороги	да
SDHA c.1945_1946del	VUS, AR	Дилатационная кардиомиопатия, дефицит ферментов митохондриального комплекса	НЭ. Непропорциональность тела, короткая шея, укорочение	да
SLC45A2 c.246del SLC45A2 c.1519G>C, компаунд гетерозиготный	LP, AR	Глазокожный альбинизм	конечностей, гипоплазия левых отделов сердца, кардиомиопатия, мышечная слабость. А	нет
RS1 c.554C>T	P, XL	Ретиношизис	НЭ. Непропорциональное тело, короткая шея, короткие конечности. Мышечная слабость.	нет
KMT2D c.258dup	LP, AD	Синдром Кабуки	НЭ. Агенезия венозного протока. Геморрагический синдром, лёгочное кровотечение. Мегауретер, гипоплазия правой почки. Гипоплазия дуги аорты. Короткая шея.	да
TUBA1A c.360C>G	VUS, AD	Лиссэнцефалия	НЭ. ВПР головного мозга: тривентрикулярная вентрикуломегалия, гипоплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка. Нарушения слуха (по результатам аудиоскрининга). Мышечная слабость.	

Примечание. P – патогенный (pathogenic), LP – вероятно патогенный (likely pathogenic), VUS – вариант с неопределенным клиническим значением (variant of uncertain significance), AD – аутосомно-доминантный, AR – аутосомно-рецессивный, XL – X-сцепленный.

У всех детей, направленных на исследование, наблюдалась НЭ различной степени тяжести, однако только в трех случаях (7,3%) были выявлены генетические варианты, которые могут быть связаны с этим состоянием.

Соответствие выявленных находок с клиническим фенотипом было подтверждено в 6 (75%) случаях из 8.

3 случая из 8 (37,5%) были категорированы как варианты с неопределенным клиническим значением.

Обсуждение.

Эффективность ПСЭ при неонатальной патологии была продемонстрирована, в частности, в российском пилотном проекте по селективному экзомному скринингу новорожденных [3, 5]. Особенностью нашей работы было то, что у всех детей, направленных на исследование, была энцефалопатия, и родоразрешение и наблюдение всех детей проводилось в одном учреждении (ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ).

Частота обнаружения генетических находок у новорожденных с НЭ составила 17,07%. Причем в 75% случаев была подтверждена ассоциация с клиническим фенотипом. В 2 случаях были выявлены вторичные находки – вариант, ассоциированный с поликистозом почек взрослого типа (PRD1 c.1849+1G>T), у ребенка с отягощенным семейным анамнезом и компаунд-гетерозиготные варианты гена SLC45A2, ассоциированные с глазкокожным альбинизмом.

Значительная часть выявленных генетических вариантов (37,5%) не имеет установленного клинического значения. В этих случаях крайне важно проведение обследования родителей методом секвенирования по Сэнгеру выявленных вариантов. Уточнение патогенности и происхождения выявленного варианта дает возможность для полноценного консультирования семьи, более точного прогноза для жизни и здоровья пробанда (ребенка) и оценки риска для будущего потомства в обследуемой семье. Однако в нашем случае отцы детей на момент направления биоматериала были недоступны для обследования.

В исследуемой группе у 11 (26,83%) детей были выявлены различные ВПР, у 30 (73,17%) ВПР не выявлено. При этом среди детей с выявленными генетическими находками ВПР были обнаружены у 4 (57,14%) новорожденных. Генетические находки среди детей с энцефалопатией и ВПР наблюдались чаще, чем у детей без ВПР – соответственно у 36,36% (4/11) и 10% (3/30) ($p = 0,069$). Различия не достигли статистической значимости, что, как мы полагаем, связано с относительно небольшим размером выборки. Данные результаты демонстрируют, что среди детей с ВПР наблюдается не только высокая частота хромосомных аномалий (которые являлись критериями исключения в нашем исследовании), но и значимых моногенных вариантов.

Все генетические находки в нашей работе были выявлены у доношенных новорожденных детей. Суммарная частота генетических находок у детей с НЭ составила 17,07%, что несколько ниже, чем показали предыдущие исследования, например работа Ambrose A. et al. (2025), по данным которых частота подобных находок составила 41% [2]. Мы полагаем, что это связано с различным дизайном исследования – в указанное исследование включались только доношенные новорожденные, в отличие от нашего. При расчете частоты генетических находок только среди доношенных новорожденных с НЭ эта величина составила 22,58%, а среди детей с НЭ, сочетающейся с различными ВПР, – 36,36%.

Хочется отметить, что ранняя и точная генетическая диагностика критически важна для медико-правовой практики. Патология новорожденных с НЭ нередко становится объектом судебных исков, связанных с утверждениями о врачебных ошибках и дефекте оказания медицинской помощи [6]. Безусловно, огромное значение при формировании НЭ имеют осложненное течение беременности и родов [7]. Тем не менее, во многих случаях церебральная патология обусловлена генетическими факторами, а не медицинским вмешательством, что делает своевременное проведение ПСЭ важным инструментом для дифференциации истинных причин и уменьшения количества необоснованных претензий к врачам.

В значительной части случаев причина НЭ не была установлена даже после исключения хромосомной патологии и проведения ПСЭ. Это объясняется ограничениями метода. Например, при проведении ПСЭ не выявляются повреждения митохондриальной ДНК, а также некоторые моногенные варианты (вариации числа копий субмикроскопического размера, изменения количества тринуклеотидных повторов). Предполагается, что проведение полного секвенирования генома (ПСГ)

может повысить эффективность выявления генетических факторов, ассоциированных с НЭ, на 5–10% [2].

Ограничения исследования. Небольшой объем выборки не позволяет сделать окончательные статистически значимые выводы. В связи с этим полученные результаты следует рассматривать как предварительные. Авторы планируют продолжить набор пациентов и последующий анализ, что позволит уточнить частоту выявления генетических вариантов у новорожденных с неонатальной энцефалопатией, оценить прогностическую значимость отдельных фенотипических критериев и повысить достоверность выводов.

Выводы.

Полноэкзомное секвенирование позволяет выявить генетическую причину НЭ у значительной доли пациентов, особенно среди доношенных новорожденных. Наличие ВПР у ребенка с энцефалопатией повышает вероятность обнаружения моногенного заболевания, что обосновывает приоритетное направление таких пациентов на полноэкзомное секвенирование. Отсутствие значимых генетических вариантов у недоношенных детей в настоящем исследовании может свидетельствовать о преобладании иной (например, гипоксически-ишемической или инфекционной) этиологии энцефалопатии в этой группе, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале. Выявление вариантов с неопределенным клиническим значением подчеркивает необходимость обследования родителей для уточнения патогенности и характера наследования, что важно для медицинского прогноза и медико-генетического консультирования семьи. Своевременное проведение полноэкзомного секвенирования у новорожденных с НЭ имеет не только клиническое, но и медико-правовое значение, позволяя дифференцировать генетически обусловленную патологию от последствий перинатальных повреждений.

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.

Кудрявцева Е.В. – существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность всех частей рукописи – 25%.

Третьякова Т.Б. – существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность всех частей рукописи – 25%.

Захарова С.Ю. – существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность всех частей рукописи – 20%.

Кинжалова С.В. – существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность всех частей рукописи – 10%.

Соколова А.Е. – существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность всех частей рукописи – 10%.

Гаева А.И. – существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность всех частей рукописи – 10%.

Список литературы:

1. Bruun T.U.J., DesRoches C.L., Wilson D., Chau V., Nakagawa T., et al. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing. *Genetics in Medicine*. 2018 Apr.; 20 (5): 486–494. DOI: doi: 10.1038/gim.2017.129.
2. Ambrose A., McNiven V., Wilson D., Tempes A., Underwood M., et al. Neonatal Encephalopathy: Novel

- Phenotypes and Genotypes Identified by Genome Sequencing. *Neurology. Genetics*. 2025. Jan. 13; 11 (1): e200232. DOI: doi: 10.1212/NXG.0000000000200232.
3. Докшукина А.А., Шубина Е., Павлова Н.С., Толмачева Е.Р., Масленников Д.Н., и соавт., Пилотный региональный проект по селективному экзомному скринингу новорожденных: первые результаты. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2025. Т. 13, № 2. С. 33–44. 001. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2025-13-2-33-44>.
 4. Померанцева Е.А., Докшукина А.А., Дегтярева А.В., Масленников Д.Н., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Критерии оценки фенотипа новорожденного для формирования группы повышенного риска генетических заболеваний. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022. Т. 10, № 4. С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-47-53>.
 5. Богонослова Г.П., Бугун О.В., Ионушине С.В., Астахова Т.А., Голобкова И.М. и соавт., Промежуточные результаты селективного скрининга с использованием полноэкзомного секвенирования у новорождённых. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10 (1): 69–76. DOI:10.29413/ABS.2025-10.1.7.
 6. Donn S.M., Chiswick M.L., Fanaroff J.M. Medico-legal implications of hypoxic-ischemic birth injury. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2014. Oct.; 19 (5): 317–21. DOI: doi:10.1016/j.siny.2014.08.005.
 7. Кравченко Е.Н., Серов В.Н., Баев О.Р. Факторы риска родовой травмы. *Акушерство и гинекология* 2022; 9 2022: 5–10. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.5-10>.

References:

1. Bruun T.U.J., DesRoches C.L., Wilson D., Chau V., Nakagawa T., et al. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing. *Genetics in Medicine*. 2018 Apr.; 20 (5): 486–494. DOI: doi: 10.1038/gim.2017.129.
2. Ambrose A., McNiven V., Wilson D., Tempes A., Underwood M., et al. Neonatal Encephalopathy: Novel Phenotypes and Genotypes Identified by Genome Sequencing. *Neurology. Genetics*. 2025. Jan. 13; 11 (1): e200232. DOI: doi: 10.1212/NXG.0000000000200232.
3. Dokshukina A.A., Shubina E., Pavlova N.S., Tolmacheva E.R., Maslennikov D.N., et al. Pilot regional project using selective exome screening of newborns: first results. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2025; 13 (2): 33–44. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2025-13-2-33-44>. (in Russian).
4. Pomerantseva E.A., Dokshukina A.A., Degtyareva A.V., Maslennikov D.N., Trofimov D.Yu., Degtyarev D.N. Criteria of phenotype assessment of newborn for the group formation with increased risk of genetic diseases. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022; 10 (4): 47–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-47-53>. (in Russian).
5. Bogonosova G.P., Bugun O.V., Ionushene S.V., Astakhova T.A., Golobkova I.M., et al. Interim results of selective screening using whole exome sequencing in newborns. *Acta biomedical scientifica*. 2025; 10 (1): 69–76. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.1.7 (in Russian).
6. Donn S.M., Chiswick M.L., Fanaroff J.M. Medico-legal implications of hypoxic-ischemic birth injury. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2014. Oct.; 19 (5): 317–21. DOI: doi:10.1016/j.siny.2014.08.005.
7. Kravchenko E.N., Serov V.N., Baev O.R. Risk Factors for Birth Trauma. *Obstetrics and Gynecology*. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.5-10>. (in Russian).

Сведения об авторах:

1. Кудрявцева Елена Владимировна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции, e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.
2. Третьякова Татьяна Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела биохимических методов исследования, заведующая лабораторией генетики, e-mail: tbtretyakova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>.

3. **Захарова Светлана Юрьевна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорождённых и детей раннего возраста, e-mail: svetazar2015@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>.
4. **Кинжалова Светлана Владимировна**, д.м.н., доцент, руководитель научного отделения интенсивной терапии и реанимации, e-mail: sveking@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>.
5. **Соколова Анастасия Евгеньевна**, врач неонатолог отделения новорождённых и недоношенных детей, очный аспирант, e-mail: Stasia-sok@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8452-0014>.
6. **Гаева Александра Игоревна**, заместитель директора по педиатрической работе, e-mail: gaeva_al@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5690-0593>.

Author information:

1. **Kudryavtseva E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading researcher of the Department of Reproductive Function Preservation, e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.
2. **Tretyakova T.B.**, Candidate of Medical Sciences, Senior researcher of the Department of Biochemical Research Methods, Head of the Genetics Laboratory, e-mail: tbtretyakova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>.
3. **Zakharova S.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Physiology and Pathology of Newborns and Young Children, e-mail: svetazar2015@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>.
4. **Kinzhlova S.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Intensive Care and Resuscitation, e-mail: sveking@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>.
5. **Sokolova A.E.**, Neonatologist of the Department of Newborns and Premature Infants, Full-time Postgraduate Student, e-mail: Stasia-sok@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8452-0014>;
6. **Gaeva A.I.**, Deputy Director for Pediatric Work , e-mail: gaeva_al@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5690-0593>.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2026_2_90

УДК: 618.3/.4-053.6:616-053.2

3.1.21 – Педиатрия (медицинские науки).

¹Антонов О.В., ¹Марчук В.Л., ¹Антонова И.В., ¹Шалыгина Е.С., ¹Гапоненко В.П., ¹Белавина М.В.,
²Михалёв Е.В.

ПОДРОСТКОВАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ЮНЫХ МАТЕРЕЙ

¹ФБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства
 здравоохранения РФ, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12;

²ФБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
 здравоохранения РФ, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2

Резюме. Цель аналитического обзора – изучение взаимосвязей между юным возрастом матерей-подростков до 19 лет и состоянием здоровья их детей. У новорожденных детей молодых матерей показана наибольшая частота пороков развития нервной трубки, что исследователи объясняют отсутствием приема фолиевой кислоты. Показатель исключительно грудного вскармливания при рождении детей составлял около 80–90% и снижался до 40% к 4-месячному возрасту за счёт применения юными матерями воды, коровьего молока или детских смесей с целью кормления. Масса и длина тела при рождении детей юных матерей были ниже, что авторы объясняли повышенной потребностью организма матери-подростка в питательных веществах, которая в условиях недостаточного и несбалансированного питания в сочетании с беременностью и последующим грудным вскармливанием переходит в дефицит как у матери, так и у ребёнка. Возраст матери имел косвенное влияние на когнитивный статус ребёнка не только за счет медицинских, но за счёт множества сопутствующих психосоциальных факторов. Все авторы сходны во мнении, что негативные последствия ранней беременности могут быть минимизированы при обеспечении качественного дородового наблюдения, активного участия матери в уходе за ребенком и комплексной поддержки со стороны системы здравоохранения и семьи.

Ключевые слова: подростковая беременность, здоровье детей, врожденные пороки развития, грудное вскармливание, дефицитные состояния, физическое развитие, нервно-психическое развитие

¹Antonov O.V., ¹Marchuk V.L., ¹Antonova I.V., ¹Shalygina E.S.,

¹Gaponenko V.P., ¹Belavina M.V., ²Mikhalev E.V.

TEENAGE PREGNANCY: HEALTH STATUS OF YOUNG MOTHERS' CHILDREN

¹Omsk State Medical University, 12 Lenin St., Omsk, Russia, 644099;

²Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, Russia, 634050

Abstract. The purpose of this analytical review is to study the relationship between the young age of teenage mothers under the age of 19 and the health status of their children. Newborns of young mothers have the highest incidence of neural tube defects, which researchers attribute to the lack of folic acid intake. The rate of exclusive breastfeeding at birth was around 80–90%, but decreased to 40% by the age of 4 months due to the use of water, cow's milk, or infant formula by young mothers for feeding purposes. The birth weight and length of young mothers' children were lower, which the authors attributed to the increased nutritional requirements of the teenage mother's body, which, in the context of inadequate and unbalanced nutrition combined with pregnancy and subsequent breastfeeding, leads to deficiencies in both the mother and the child. The mother's age had an indirect impact on the child's cognitive status, not only due to medical factors but also due to a variety of accompanying psychosocial factors. All authors agree that the negative consequences of early pregnancy can be minimized by providing high-quality prenatal care, active mother

involvement in childcare, and comprehensive support from the healthcare system and family.

Keywords: *adolescent pregnancy, young mothers, perinatal outcomes, child health, congenital malformations, breastfeeding, deficiency states, physical development, neuropsychiatric development*

Введение. Специальная стратегия ВОЗ в последние годы направлена на профилактику ранней беременности из-за проблем социальной адаптации и здоровья молодой матери и ее потомства. Особенно остро этот вопрос стоит в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки, среди отдельных этнических групп, где широко распространены браки подростков, а также среди слоев населения с низким уровнем образования и социальной ответственности [1]. Демографическая ситуация в Российской Федерации (РФ) послужила одной из главных причин введения с 1 января 2025 г. единовременных пособий на поддержку беременным школьницам и студенткам очной формы обучения в ряде регионов России. По замыслу законодателей данная инициатива, направленная на поддержку деторождения девушками любого возраста, будет способствовать отчасти стабилизации демографической ситуации [2, 3]. Однако так ли благоприятен исход подростковой беременности, и как ранняя беременность скажется на здоровье ребенка?

Цель исследования: изучение взаимосвязей между юным возрастом матерей-подростков до 19 лет и состоянием здоровья их детей.

Материалы и методы. Поскольку проблема здоровья детей юных матерей чрезвычайно многогранная, авторы изучили публикации лишь по некоторым аспектам в отношении наличия у них врожденных пороков развития (ВПР), особенностей грудного вскармливания (ГВ), физического и нервно-психического развития, распространенности дефицитных состояний.

По ключевым словам («подростковая беременность», «здоровье детей», «врожденные пороки развития», «грудное вскармливание», «дефицитные состояния», «физическое развитие», «нервно-психическое развитие») проведен анализ научных обзоров и клинических работ в рецензируемых изданиях России и зарубежья, индексируемых в базах электронных библиотек elibrary.ru, КиберЛенинка, PubMed, Medscape, Medline, а также материалов официальных сайтов Федеральной службы государственной статистики, ВОЗ, Министерств здравоохранения регионов РФ.

Критериями отбора источников являлись: официальные материалы интернет-ресурсов Министерств и ведомств; полные тексты публикаций, размещенные в открытом доступе; возраст девочек-подростков (ДП) в работах авторов – 12–19 лет; беременности, закончившиеся рождением одного живого ребенка. Критерии исключения: публикации в научно-популярных изданиях; результаты исследований о подростках с многоплодной беременностью и их исходах; о родах до 22 недели гестации; о детях юных матерей, родившихся с массой до 500 гр. Глубина поиска – 10 лет. Среди источников – 21 работа, опубликованная в 2020–2025 гг. и 7 – в период с 2015 г. по 2019 г.

Результаты и их обсуждение.

1. ВПР у детей, рожденных у юных матерей.

Eliner Y. et al., Serunjogi R. et al. указывают на повышенный риск формирования ВПР у плода при подростковой беременности [4, 5]. У детей, родившихся у ДП, De la Calle M. et. al. чаще регистрировали пороки развития центральной нервной системы (кисты сосудистого сплетения, spina bifida), системы кровообращения (аномалия правой подключичной артерии, дефекты межжелудочковой перегородки, пороки Фалло), ВПР мочевой и половой системы (гипоспадия, удвоение почек) [6]. По данным Serunjogi R. et al., сравнение распространенности отдельных ВПР у детей, рожденных от матерей-подростков и женщин старше 19 лет, показало, что у новорожденных от ДП чаще регистрировались гастрошизис, дефекты зарощения нервной трубки, пороки развития опорно-двигательного аппарата, ВПР глаз и ушей. В отношении других ВПР статистически значимых различий не выявлено [5]. По данным Reis L.V. et al., главенствующим фактором повышенной частоты дефектов нервной трубки является не сам возраст матери, а отсутствие приёма фолиевой кислоты до и во время беременности, что связано с ее незапланированным наступлением и низким показателем дородовых посещений среди беременных подростков [7]. В то же время, не обнаружено значимой взаимосвязи между возрастом беременной и риском развития пороков в целом [7, 8]. Тем не менее,

согласно Chen X. et. al., множественные ВПР значительно чаще зарегистрированы среди детей, рожденных от юных матерей [8]. Исходя из опыта клинико-эпидемиологического изучения ВПР [9–11], наблюдаемые расхождения результатов в немногочисленных исследованиях авторов по вопросу частоты и структуры ВПР у детей от юных матерей, на наш взгляд, являются следствием различий между возрастом матерей в группах сравнения, разной степенью охвата единиц наблюдения в выборочной совокупности, мультифакториальностью ВПР, региональными особенностями организации здравоохранения в странах и регионах, что требует дальнейшего пристального изучения этой проблемы с учетом особенностей территорий наблюдения и во времени.

2. Вскармливание детей до 1 года жизни.

Важнейшим компонентом, определяющим здоровье на протяжении всей дальнейшей жизни, является грудное молоко матери [12, 13]. Для изучения распространенности ГВ среди матерей-подростков, а также его соответствия принципам ВОЗ, исследователи Ганы, США, республики Бангладеш и Чили прибегли к таким методам, как интервьюирование и многофакторный анализ. Так, например, с 2004 г. по 2014 г. в республике Бангладеш проведён анализ показателей ГВ 2554 детей, рожденных от женщин младше 19 лет. По результатам исследования, в первый час после родов к груди приложено только 42,2% новорожденных. Показатель исключительно ГВ при рождении составлял 87% и снижался до 43% к 4-месячному возрасту за счёт применения матерями воды, коровьего молока или детских смесей с целью кормления. Медианная продолжительность исключительно ГВ, таким образом, составила 3,6 месяца [14]. Аналогичные результаты получены в Индии в 2021 г. – данные показатели составили 43,8%, 82% и 61% соответственно [13]. Проспективное наблюдение за 105 матерями-подростками, осуществляемое в Чили с октября 2014 года по март 2016 года, продемонстрировало, что совокупная частота отказа от исключительно грудного вскармливания составила 33,3%, 52,2% и 63,8% в возрасте 2, 4 и 6 месяцев соответственно [15].

Научные изыскания исследователей Olaiya O. et al. позволили сравнить отношение матерей-подростков к кормлению грудью и матерей старшего возраста. Только 19,3% юных матерей кормили своих детей по желанию исключительно грудью в течение 3 месяцев, по сравнению с 36,4% женщин в возрасте 20–29 лет и 45% женщин в возрасте старше 30 лет [16]. Полученные этими же авторами данные свидетельствуют о несоблюдении рекомендованных ВОЗ принципов ГВ большинством матерей-подростков, что побудило исследователей изучить факторы, определяющие отказ матерей от ГВ до достижения детьми 6-месячного возраста. Стоит отметить, что изначально матери-подростки были настроены на длительное ГВ, однако, столкнувшись с определенными трудностями, лишь немногим удавалось поддерживать достаточную для ребенка лактацию в течение долгого времени [16]. К обстоятельствам, препятствующим поддержанию юными матерями лактации в течение рекомендуемого срока, относились: низкая посещаемость дородовых консультаций, роды вне больничного учреждения, страх осуждения, низкий социально-экономический статус, отсутствие поддержки со стороны друзей и родственников, сомнения по поводу возможности совмещать ГВ и возвращение на учёбу или работу, боль при кормлении, стресс, недосыпание, трещины сосков, негроидная раса, а также гипогалактия [16–18].

В республике Бангладеш матери-подростки указывали в анкете, что их трудности с ГВ связаны с ранними браками и короткими интервалами между родами [19]. Зачастую юные матери субъективно считали, что грудное молоко содержит недостаточно питательных веществ, необходимых ребёнку для полноценного развития и выживания. В связи с этим, матери переходили на смешанное вскармливание, используя детские смеси, а в Республике Гана – чаще всего на пюре из кенки (kenkey (komi, dokoni) – традиционное блюдо ганской кухни, представляющее собой ферментированное кукурузное тесто), что ассоциировано с большей частотой диареи и инфекций дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста [20].

Вместе с тем, выявлены факторы, улучшающие показатели ГВ среди матерей подросткового возраста, а именно: посещение дородовых занятий по ГВ в медицинских центрах, контакт с ребенком по принципу «кожа к коже», просмотр телевизионных передач или прослушивание радио, где

обсуждались преимущества ГВ перед искусственным вскармливанием, помощь медицинского персонала в обучении вопросам ГВ. В связи с этим авторы исследования подчеркивают исключительную роль медицинского сообщества в пропаганде ГВ среди подростков [21].

Помимо анализа обеспечения детей младенческого возраста грудным молоком, в 2021 г. в Индии Dhami M.V. et. al. изучили такие показатели, как своевременное введение прикормов (лишь в 43,3% случаев), минимальное разнообразие рациона (16,6%), минимальную частоту случаев рекомендуемого приема пищи (27,4%) и наличие минимально приемлемых норм рациона питания (6,8%). Столь неутешительные результаты показателей среди детей от юных матерей авторы объясняют исключительно социальными детерминантами: бедностью, низким уровнем или полным отсутствием образования у матери, недостаточной посещаемостью дородовых консультаций [13]. Исходя из данных Hossain M.A. et. al., свидетельствующих о том, что в развивающихся странах до 45% смертей детей до достижения ими 5-летнего возраста связаны с недоеданием и неправильной организацией прикорма [22], первоочередной задачей врача-педиатра является повышение осведомленности матерей по вопросам рационального вскармливания детей и доступного получения консультаций и советов для решения проблем кормления ребенка [23].

3. Сравнение показателей физического развития детей, рожденных подростками и матерями в возрасте 20–35 лет.

С целью оценки здоровья детей, рожденных от матерей подросткового возраста, исследователи сравнивают их с детьми матерей 20–35 лет по основным антропометрическим показателям при рождении и в динамике. В связи с тем, что трофический статус ребёнка в наибольшей степени зависит от степени удовлетворения потребностей растущего организма в нутриентах, а значит и от уровня дохода и социального положения семьи, результаты, полученные в различных странах, оказались весьма противоречивыми. Абсолютное большинство авторов установили, что масса и длина тела при рождении детей юных матерей ниже, однако по мере взросления ребёнка их данные начинали расходиться. Так, Gebreegziabher E. et. al. утверждали, что имеющиеся при рождении различия в массе и длине тела между группами детей нивелируются по достижению ими 6-месячного возраста, вследствие опережающих темпов роста детей юных матерей [24]. Wu W.Y. et. al. отмечали подобный результат по отношению к массе тела по достижению детьми полутора лет, а по отношению к росту – только к трём годам жизни [25]. Подобный феномен объясняется тем, что связь между возрастом матери и динамикой массы и длины тела ребёнка уступает по значимости социальным факторам и заболеваемости, являющимися независимыми переменными [26]. По данным исследований, проведённых в Индии, Нигерии, республике Бангладеш, дети, рожденные от матерей-подростков, имели значимо меньший вес, рост и коэффициент отношения веса к росту по сравнению с детьми, рожденными матерями старше 19 лет, вплоть до достижения ими пятилетнего возраста [22, 27]. Показатели физического развития у детей старше 5 лет не сравнивались между собой. Подобное расхождение результатов объясняется авторами тем, что женщины, впервые родившие ребенка в возрасте до 16 лет, в этих трех странах непропорционально широко представлены в квинтиле беднейших слоев населения и живут преимущественно в сельских домохозяйствах [28]. В совокупности со значительной распространенностью подростковых беременностей в этих странах перечисленные факторы обуславливают более низкие показатели физического развития у детей, появившихся в результате ранней беременности, по сравнению с детьми «взрослых» матерей, что свидетельствует об их систематическом недоедании и белково-энергетической недостаточности, являющихся в первую очередь социальной проблемой.

4. Распространенность дефицитных состояний у детей, рожденных ДП.

В данном разделе обзора рассматриваются некоторые особенности таких дефицитных состояний раннего возраста, как железодефицитная анемия и рахит у детей юных матерей. Масштабное исследование, проведенное в Нигерии, Бангладеш, Индии, позволило прийти к заключению, что распространённость анемии у детей в возрасте до 5 лет, которые рождены подростками, выше, чем у детей от взрослых матерей, причём данное утверждение справедливо для Нигерии и Бангладеш, в то время как в Индии не выявлено статистической значимости между группами. Схожие результаты

получены для пары «мать-ребёнок», то есть распространенность анемии у матерей младше 19 лет также оказалась выше, чем у матерей 20 лет и старше. В исследовании также продемонстрирована разница в распространённости анемии у детей, рожденных подростками младше 16 лет и подростками от 17 до 19 лет. В первой группе анемия регистрировалась чаще во всех трёх странах [28]. Наряду с бедностью и голодом, возраст матери является независимым значимым фактором риска развития железодефицитной анемии у детей, что объясняется повышенной потребностью подростков в железе и подтверждается исследованием российских ученых, проведенным Никоноровой Н.М. и соавт.

Носирова М.П. и соавт. в статье об основных факторах риска, предрасполагающих к развитию рахита, указали юный возраст матери. Авторы показали, что 40,2% детей, больных рахитом, рождены от несовершеннолетних. Исследователи объясняют полученные результаты преобладанием синтеза костной ткани до 20 лет, а следовательно – повышенной потребностью организма подростка в кальции и фосфоре, которая в условиях недостаточного и/или несбалансированного питания в сочетании с беременностью и последующим ГВ переходит в дефицит как у матери, так и у ребёнка [27].

5. Нервно-психическое развитие детей, рожденных от матерей-подростков.

Для комплексной оценки здоровья детей, рожденных от ДП, необходима оценка показателей не только физического, но и нервно-психического развития (НПР), а также когнитивного статуса, который в дальнейшем предопределяет успеваемость ребёнка в школе, возможность получения образования и реализации его как личности в профессии и обществе. Чижова Ж.Г. и соавт. показали, что дети до года, родившиеся от несовершеннолетних матерей, чаще имели задержку по таким линиям НПР, как самостоятельная ходьба, активная речь и эмоциональная сфера [19]. Wu W.Y. et al., напротив, не обнаружили различий между детьми от 0 до 3 лет с точки зрения развития речи, крупной и мелкой моторики, личностного развития. Расхождения результатов могут быть обусловлены разными подходами в оценке основных линий НПР в РФ и Тайване, а также наличием множества переменных, оказывающих наибольшее воздействие на НПР ребёнка. Послеродовая депрессия матери-подростка, конфликты с родителями или отцом ребёнка, принятие своей беременности могут приводить к холодности, эмоциональной отстранённости и отсутствию психологического контакта между юной матерью и ребёнком, что подвергает младенца высокому риску замедленного развития речи и когнитивных способностей. Возраст юной матери имеет не столько прямое, сколько косвенное влияние на когнитивный статус ребёнка за счёт множества активных психосоциальных факторов [18].

Заключение.

Подростковая беременность имеет ряд отличительных черт по сравнению с беременностью в более старшем возрасте, а также характеризуется особенностями состояния здоровья детей. Так, у младенцев юных матерей в общей структуре ВПР преобладали преимущественно пороки развития нервной трубки, что авторы объясняют отсутствием приема фолиевой кислоты до и во время беременности, и множественные пороки развития. При этом исследования по распространенности и особенностям ВПР у детей от ДП немногочисленны и нередко противоречивы. На наш взгляд, это объясняется отсутствием в ряде работ единого методического подхода к учету и регистрации всего спектра ВПР, а не только единых нозологических форм, принятых во всем мире к учету и регистрации (20 вариантов ВПР и синдром Дауна). Кроме того, широкий спектр социальных факторов, действующих при ранней беременности, вероятно, вносит свой негативный вклад в процесс дизэмбриогенеза, что, помимо пороков развития, определяет дефицит массы, длины тела и низких баллов по шкале Апгар у новорожденных по сравнению с детьми от женщин, родивших в возрасте 20–35 лет.

Беременность до 19 лет нередко является фактором риска отказа от ГВ, задержки НПР у детей, рожденных у юных матерей, а в развивающихся странах коррелирует с такими социальными явлениями, как недоедание, бедность и неполная семья. В соответствии с проанализированными источниками, можно сделать вывод о том, что подростковая беременность, как явление, для юной матери и ее ребенка несёт целый ряд проблем медицинского и социального характера. В то же время, при адекватном дородовом наблюдении и своевременном посещении участкового педиатра в

установленные педиатрическим сообществом сроки, а также при готовности матери-подростка принимать активное участие в развитии и оздоровлении своего ребёнка возможно устранение многих неблагоприятных последствий.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Антонов О.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Марчук В.Л. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Антонова И.В. – 10% (анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Шалыгина Е.С. – 20% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Гапоненко В.П. – 10% (анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Белавина М.В. – 10% (анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Михалёв Е.В. – 10% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Adolescent pregnancy. World Health Organization. Fact sheets. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy> (дата обращения: 24.10.2025).
2. О мерах социальной поддержки семей с детьми в Кемеровской области. Официальный портал Кузбасса. URL: <https://bulleten-kuzbass.ru/bulletin/326845> (дата обращения: 24.10.2025).
3. С 1 января 2025 года студенткам выплачивается 100 тысяч рублей в связи с рождением ребенка. Официальный интернет-портал Республики Карелия. URL: <https://gov.karelia.ru/news/14-01-2025-s-1-yanvary-2025-goda-studentkam-vyplachivaetsya-100-tysyach-rublej-v-svyazi-s-rozhdeniem-rebenka/> (дата обращения: 24.10.2025).
4. Eliner Y., Gulersen M., Kasar A., et al. Maternal and Neonatal Complications in Teen Pregnancies: A Comprehensive Study of 661,062 Patients. J. Adolesc. Health. 2022. 70 (6). 922–927. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.12.014>.
5. Serunjogi R., Waiswa P., Kiguli J.B., et al. Comparative analysis of perinatal outcomes and birth defects amongst adolescent and older Ugandan mothers: evidence from a hospital-based surveillance database. Reprod. Health. 2021. 18. 56. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01115-w>.
6. De la Calle M., Bartha J.L., Lopez C.M., et al. Younger Age in Adolescent Pregnancies Is Associated with Higher Risk of Adverse Outcomes. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. 18 (16). 8514. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168514>.
7. Reis dos L.V., de Oliveira C.S., da Silva D.C.F., et al. Anomalias Congenitas Identificadas ao Nascimento em Recem-Nascidos de Mulheres Adolescentes [Congenital Anomalies Detected at Birth in Newborns of Adolescent Women]. Acta Med. Port. 2015. 28 (6). 708–714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26849754/>.
8. Chen X., Wang Y., Xu Y., et al. Epidemiology of birth defects in teenage pregnancies: Based on provincial surveillance system in eastern China. Front. Public Health. 2022. 10. 1008028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1008028>.
9. Антонова И.В., Понкрашина Л.П., Антонов О.В. Концепция клинико-эпидемиологического подхода в изучении врожденных пороков развития. Вестник СурГУ. Медицина. 2023. 16 (1). 42–46.

DOI:10.35266/2304-9448-2023-1-42-46.

10. Антонова И.В., Антонов О.В., Турчанинов Д.В., и соавт. Мониторинг пороков развития умерших детей и плодов в Омской области. Вестник СурГУ. Медицина. 2024. 17 (3). 26–31. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-3-4>.
11. Антонова И.В., Антонов О.В., Листкова Д.В. Состояние и проблемы системы регистрации и учета врожденных пороков развития у детей и плодов. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2024. 4. 54–63. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_4_54.
12. Антонов О.В., Гапарова Т.С., Антонов П.О. Материнское грудное молоко и его состав с позиции рационального вскармливания ребенка. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2024. 1. 109–119. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_1_109.
13. Dhami M.V., Ogbo F.A., Diallo T.M.O., et al. Infant and Young Child Feeding Practices among Adolescent Mothers and Associated Factors in India. *Nutrients*. 2021. 13 (7). 2376. <https://doi.org/10.3390/nu13072376/>.
14. Agho K.E., Ahmed T., Fleming C., et al. Breastfeeding Practices among Adolescent Mothers and Associated Factors in Bangladesh (2004–2014). *Nutrients*. 2021. 13 (2). 557. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7915163/>.
15. Hernandez M.I.N., Riesco M.L. Exclusive breastfeeding abandonment in adolescent mothers: a cohort study within health primary services. *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. 2022. 30, S. e3786. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.6252.3786>.
16. Olaiya O., Dee D.L., Sharma A.J., et al. Maternity Care Practices and Breastfeeding Among Adolescent Mothers Aged 12–19 Years–United States, 2009–2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2016. 65 (2). 17–22. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6502a1>.
17. Rossman B., Meier P.P., Janes J.E., et al. Human Milk Provision Experiences, Goals, and Outcomes for Teen Mothers with Low-Birth-Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Breastfeed. Med*. 2017. 12 (6). 351–358. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0035>.
18. Suglo M., Kpekura S., Yiryuo L. Breastfeeding challenges among adolescent mothers: a phenomenological study at the Korle Bu Teaching Hospital in Ghana. *BMJ Open*. 2024. 14 (6). e077504. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077504>.
19. Hackett K.M., Mukta U.S., Jalal C.S., et al. A qualitative study exploring perceived barriers to infant feeding and caregiving among adolescent girls and young women in rural Bangladesh. *BMC Public Health*. 2015. 15. 771. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2115-5>.
20. Nsiah-Asamoah C.N.A., Aleboko S.O., Entwi E.D., et al. Nutrition Perspectives and Attitudes Among Ghanaian Pregnant Adolescents and Adolescent Mothers. *J. Nutr. Educ. Behav*. 2025. 57 (4). 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2024.12.012/>.
21. Powers M.E., Takagishi J. Care of Adolescent Parents and Their Children. *Pediatrics*. 2021. 147 (5). e2021050919.
22. Hossain M.A., Das N.C., Tariqujjaman M., et al. Understanding the socio-demographic and programmatic factors associated with adolescent motherhood and its association with child undernutrition in Bangladesh. *BMC Public Health*. 2024. 24. 2200. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19355-3>.
23. Березкина Е.Н., Иванов Д.О., Новикова В.П., и соавт. Характер вскармливания новорожденных в перинатальном центре. Трудности первых дней. *Педиатр*. 2020. 11 (4). 5–13. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1145-13>.
24. Gebreegziabher E., Bountogo M., Sie A., et al. Influence of maternal age on birth and infant outcomes at 6 months: a cohort study with quantitative bias analysis. *Int. J. Epidemiol*. 2023. 52 (2). 414–425. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac236>.
25. Wu W.Y., Li C.R., Kuo C.P., et. al. The growth and development of children born to adolescent mothers in Taiwan. *Ital. J. Pediatr*. 2016. 42. 80. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0280-5>.
26. Workicho A., Belachew T., Argaw A., et. al. Adolescent pregnancy and linear growth of infants: a birth cohort study in rural Ethiopia. *Nutr. J*. 2019. 18. 22. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0448-0>.
27. Nguyen P.H., Scott S., Neupane S., et al. Social, biological, and programmatic factors linking adolescent

pregnancy and early childhood undernutrition: a path analysis of India's 2016 National Family and Health Survey. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2019. 3 (7). 463–473. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(19\)30110-5](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(19)30110-5).

28. Rammohan A., Goli S., Ganguly N., et al. Adolescent pregnancy, maternal and child anaemia: Empirical analysis from India, Bangladesh, and Nigeria. *Matern. Child Nutr.* 2025. 21 (1). e13723. <https://doi.org/10.1111/mcn.13723>.

References:

1. Adolescent pregnancy. World Health Organization. Fact sheets. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy> (дата обращения: 24.10.2025).
2. On measures of social support for families with children in the Kemerovo region. Official portal of Kuzbass. URL: <https://bulleten-kuzbass.ru/bulletin/326845> (accessed: 24.10.2025). In Russian.
3. Starting from January 1, 2025, students will receive 100.000 rubles for the birth of a child. Official Internet Portal of the Republic of Karelia. URL: <https://gov.karelia.ru/news/14-01-2025-s-1-yanvaryaya-2025-goda-studentkam-vyplachivaetsya-100-tysyach-rublej-v-svyazi-s-rozhdeniem-rebenka/> (accessed on 24.10.2025). In Russian.
4. Eliner Y., Gulersen M., Kasar A., et al. Maternal and Neonatal Complications in Teen Pregnancies: A Comprehensive Study of 661,062 Patients. *J. Adolesc. Health.* 2022. 70 (6). 922–927. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.12.014>.
5. Serunjogi R., Waiswa P., Kiguli J. B., et al. Comparative analysis of perinatal outcomes and birth defects amongst adolescent and older Ugandan mothers: evidence from a hospital-based surveillance database. *Reprod. Health.* 2021. 18. 56. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01115-w>.
6. De la Calle M., Bartha J.L., Lopez C.M., et al. Younger Age in Adolescent Pregnancies Is Associated with Higher Risk of Adverse Outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18 (16). 8514. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168514>.
7. Reis dos L.V., de Oliveira C.S., da Silva D.C.F., et al. Anomalias Congenitas Identificadas ao Nascimento em Recem-Nascidos de Mulheres Adolescentes [Congenital Anomalies Detected at Birth in Newborns of Adolescent Women]. *Acta Med. Port.* 2015. 28 (6). 708–714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26849754/>.
8. Chen X., Wang Y., Xu Y., et al. Epidemiology of birth defects in teenage pregnancies: Based on provincial surveillance system in eastern China. *Front. Public Health.* 2022. 10. 1008028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1008028>.
9. Antonova I.V., Ponkrashina L.P., Antonov O.V. The concept of a clinical and epidemiological approach in the study of congenital malformations. *Bulletin of Surgut State University. Medicine.* 2023. 16 (1). 42–46. DOI:10.35266/2304-9448-2023-1-42-46. In Russian.
10. Antonova I.V., Antonov O.V., Turchaninov D.V., et al. Monitoring of malformations in deceased children and fetuses in the Omsk Region. *Bulletin of Surgut State University. Medicine.* 2024. 17 (3). 26–31. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-3-4>. In Russian.
11. Antonova I.V., Antonov O.V., Listkova D.B. The state and problems of the system of registration and accounting of congenital malformations in children and fetuses. *ENI Zabaikalsky Medical Bulletin.* 2024. 4. 54–63. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_4_54. In Russian.
12. Antonov O.V. Gaparova T.S., Antonov P.O. Maternal breast milk and its composition from the perspective of rational child feeding. *ENI Zabaikalsky Medical Bulletin.* 2024. 1. 109–119. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_1_109. In Russian.
13. Dhami M.V., Ogbo F.A., Diallo T.M.O., et al. Infant and Young Child Feeding Practices among Adolescent Mothers and Associated Factors in India. *Nutrients.* 2021. 13 (7). 2376. <https://doi.org/10.3390/nu13072376/>.
14. Agho K.E., Ahmed T., Fleming C., et al. Breastfeeding Practices among Adolescent Mothers and Associated Factors in Bangladesh (2004–2014). *Nutrients.* 2021. 13 (2). 557. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7915163/>.
15. Hernandez M.I.N., Riesco M.L. Exclusive breastfeeding abandonment in adolescent mothers: a cohort

- study within health primary services. Rev. Lat. Am. Enfermagem. 2022. 30, S. e3786. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.6252.3786>.
16. Olaiya O., Dee D.L., Sharma A.J., et al. Maternity Care Practices and Breastfeeding Among Adolescent Mothers Aged 12-19 Years-United States, 2009-2011. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2016. 65 (2). 17–22. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6502a1>.
 17. Rossman B., Meier P.P., Janes J.E., et al. Human Milk Provision Experiences, Goals, and Outcomes for Teen Mothers with Low-Birth-Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. Breastfeed. Med. 2017. 12 (6). 351–358. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0035>.
 18. Suglo M., Kpekura S., Yiryuo L. Breastfeeding challenges among adolescent mothers: a phenomenological study at the Korle Bu Teaching Hospital in Ghana. BMJ Open. 2024. 14 (6). e077504. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077504>.
 19. Hackett K.M., Mukta U.S., Jalal C.S., et al. A qualitative study exploring perceived barriers to infant feeding and caregiving among adolescent girls and young women in rural Bangladesh. BMC Public Health. 2015. 15. 771. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2115-5>.
 20. Nsiah-Asamoah C.N.A., Aleboko S.O., Entwi E.D., et al. Nutrition Perspectives and Attitudes Among Ghanaian Pregnant Adolescents and Adolescent Mothers. J. Nutr. Educ. Behav. 2025. 57 (4). 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2024.12.012/>.
 21. Powers M.E., Takagishi J. Care of Adolescent Parents and Their Children. Pediatrics. 2021. 147 (5). e2021050919.
 22. Hossain M.A., Das N.C., Tariqujjaman M., et al. Understanding the socio-demographic and programmatic factors associated with adolescent motherhood and its association with child undernutrition in Bangladesh. BMC Public Health. 2024. 24. 2200. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19355-3>.
 23. Berezkina E.N., Ivanov D.O., Novikova V.P., et al. The nature of feeding newborns in a perinatal center. Difficulties of the first days. Pediatrician. 2020. 11 (4). 5–13. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1145-13>. In Russian.
 24. Gebreegziabher E., Bountogo M., Sie A., et al. Influence of maternal age on birth and infant outcomes at 6 months: a cohort study with quantitative bias analysis. Int. J. Epidemiol. 2023. 52 (2). 414–425. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac236>.
 25. Wu W.Y., Li C.R., Kuo C.P., et. al. The growth and development of children born to adolescent mothers in Taiwan. Ital. J. Pediatr. 2016. 42. 80. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0280-5>.
 26. Workicho A., Belachew T., Argaw A., et. al. Adolescent pregnancy and linear growth of infants: a birth cohort study in rural Ethiopia. Nutr. J. 2019. 18. 22. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0448-0>.
 27. Nguyen P.H., Scott S., Neupane S., et al. Social, biological, and programmatic factors linking adolescent pregnancy and early childhood undernutrition: a path analysis of India's 2016 National Family and Health Survey. Lancet Child Adolesc. Health. 2019. 3 (7). 463–473. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(19\)30110-5](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(19)30110-5).
 28. Rammohan A., Goli S., Ganguly N., et al. Adolescent pregnancy, maternal and child anaemia: Empirical analysis from India, Bangladesh, and Nigeria. Matern. Child Nutr. 2025. 21 (1). e13723. <https://doi.org/10.1111/mcn.13723>.

Информация об авторах:

1. **Антонов Олег Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, E-mail: antonovpdb@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-5966-9417. Researcher ID AAQ-1241-2021, Author ID РИНЦ 261115, Author ID Scopus 23494702400.
2. **Марчук Варвара Леонидовна**, ассистент кафедры педиатрии, E-mail: tigrara.82@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2693-1198>.
3. **Антонова Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии, E-mail: irinaantonova54@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2561-1874>. Author ID РИНЦ 835677, Author ID Scopus 58308836400.
4. **Шалыгина Елизавета Сергеевна**, студентка 5 курса лечебного факультета, E-mail: lisa-kova@inbox.ru. ORCID ID: 0009-0008-1905-3299.

5. **Гапоненко Валерия Павловна**, ассистент кафедры педиатрии, E-mail: v.p.gaponenko@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5729-8405>.
6. **Белавина Марина Викторовна**, ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет, E-mail: belavina.81@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6831-1123>.
7. **Михалёв Евгений Викторович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, E-mail: mikhalev-ev@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0003-4439-151X, Researcher ID L-1354-2016, Author ID РИНЦ 7650-2279, Author ID Scopus 7801402268.

Author information:

1. **Antonov O.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, e-mail: antonovpdb@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-5966-9417. Researcher ID AAQ-1241-2021, Author ID РИНЦ 261115, Author ID Scopus 23494702400.
2. **Marchuk V.L.**, Assistant Professor of the Department of Pediatrics, e-mail: tigrara.82@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2693-1198>.
3. **Antonova I.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, E-mail: irinaantonova54@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2561-1874>. Author ID РИНЦ 835677, Author ID Scopus 58308836400.
4. **Shalygina E.S.**, 5th year student of the Faculty of General Medicine, e-mail: lisa-kova@inbox.ru. ORCID ID: 0009-0008-1905-3299.
5. **Gaponenko V.P.**, Assistant Professor of the Department of Pediatrics, e-mail: v.p.gaponenko@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5729-8405>.
6. **Belavina M.V.**, Assistant Professor of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, e-mail: belavina.81@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6831-1123>.
7. **Mikhalev E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, e-mail: mikhalev-ev@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0003-4439-151X, Researcher ID L-1354-2016, Author ID РИНЦ 7650-2279, Author ID Scopus 7801402268.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_100

УДК: 616.13-004.6-089.87-089.12

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология;

3.1.24. – Неврология;

3.1.15. – Сердечно-сосудистая хирургия;

3.1.18. – Внутренние болезни.

Казанцев А.Н.

ВЫБОР АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (ОБЩАЯ ИЛИ РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ) ДЛЯ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ***ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск»
Министерства обороны Российской Федерации, Иваново, Российская Федерация******Резюме.***

Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) является «золотым стандартом» профилактики инсульта при гемодинамически значимом стенозе сонных артерий. Выбор метода анестезии — общей (ОА) или регионарной (РА) — остаётся предметом дискуссии, поскольку влияет на риск периоперационных осложнений.

Было проанализировано 78 источников, включая рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные когорты, систематические обзоры и мета-анализы, опубликованные до 2026 года. Не выявлено разницы в частоте периоперационного инсульта между ОА и РА. Однако РА была ассоциирована со значимым снижением риска инфаркта миокарда, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. РА также коррелировала с меньшей продолжительностью операции и госпитализации, но с более частыми гемодинамическими колебаниями. Эффективность нейромониторинга (мультимодального при ОА и клинико-инструментального при РА) была ключевым фактором, определяющим неврологическую безопасность. Умеренная гипотермия показала потенциал в снижении послеоперационных когнитивных нарушений.

Таким образом, выбор между ОА и РА при КЭАЭ должен быть персонализированным, основанным на доминирующем профиле риска пациента.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, общая анестезия, регионарная анестезия, нейромониторинг, периоперационные осложнения

Kazantsev A.N.

CHOICE OF ANESTHESIOLOGICAL CARE (GENERAL OR REGIONAL ANESTHESIA) FOR CAROTID ENDARTERECTOMY***36th Independent (Aeromobile) Medical Detachment, Airborne Forces, Ministry of Defense of the Russian Federation, Ivanovo, Russian Federation******Abstract.***

Carotid endarterectomy (CEAE) is the "gold standard" for stroke prevention in patients with hemodynamically significant carotid artery stenosis. The choice of anesthesia method — general (OA) or regional (RA) — remains a matter of debate, as it affects the risk of perioperative complications. This article analyzed 78 sources, including randomized controlled trials, prospective and retrospective cohorts, systematic reviews, and meta-analyses published through 2026. There was no statistically significant difference in the incidence of perioperative stroke between OA and RA. However, RA was associated with a significant reduction in the risk of myocardial infarction, especially in patients with heart failure. RA also correlated with shorter duration of surgery and hospitalization, but with more frequent hemodynamic fluctuations. The effectiveness of neuromonitoring (multimodal in OA and clinico-instrumental in RA) was a key factor determining neurological safety. Moderate hypothermia has shown potential in reducing

postoperative cognitive impairment. Thus, the choice between OA and RA in CEAE should be personalized, based on the patient's dominant risk profile.

Keywords: *carotid endarterectomy, general anesthesia, regional anesthesia, neuromonitoring, perioperative complications*

Введение

Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) остается краеугольным камнем хирургической профилактики ишемического инсульта у пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом внутренних сонных артерий [1]. Несмотря на совершенствование хирургических техник и развитие эндоваскулярных альтернатив, периоперационный риск, включающий инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и когнитивные нарушения, продолжает оставаться клинически значимой проблемой, которая может нивелировать долгосрочную пользу вмешательства [2].

Анестезиологическое обеспечение КЭАЭ исторически развивалось от простого обезболивания до сложной стратегии управления периоперационными рисками. Основная дихотомия лежит между общей анестезией (ОА) и регионарной анестезией (РА), преимущественно в виде блокады шейного сплетения [3, 4]. Каждый метод имеет принципиально разные патофизиологические эффекты: ОА обеспечивает полный контроль над пациентом и условия для сложного нейромониторинга, но сопряжена с кардиодепрессией и риском скрытой ишемии мозга. РА позволяет проводить интраоперационную оценку неврологического статуса, минимизирует воздействие на сердечно-сосудистую систему, но требует кооперации пациента и сопряжена с собственными техническими рисками и стрессом для самого больного [5, 6].

Многолетняя дискуссия о преимуществе одного метода над другим не привела к единому консенсусу. Крупные регистры и мета-анализы последних лет демонстрируют сложную и неоднозначную картину, где влияние анестезии на разные типы осложнений может быть разнонаправленным [7, 8]. Это указывает на то, что эра поиска «универсально лучшего» метода завершилась, уступив место концепции персонализированного выбора, основанного на индивидуальном профиле риска пациента, хирургическом контексте и технических возможностях клиники [9, 10].

Целью данного обзора литературы является комплексная сравнительная оценка методов анестезиологического обеспечения при КЭАЭ на основе синтеза современных научных данных, с последующей разработкой клинически применимого алгоритма принятия решений.

Материалы и методы.

Дизайн исследования и стратегия поиска.

Настоящее исследование представляет собой обзор литературы с элементами мета-анализа. Поиск литературы проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary. Период поиска: с января 2017 года по март 2026 года. Использовались комбинации ключевых слов и медицинских предметных заголовков (MeSH): «carotid endarterectomy», «anesthesia, general», «anesthesia, conduction», «cervical plexus block», «intraoperative neurophysiological monitoring», «perioperative complications», «stroke», «myocardial infarction», «каротидная эндартерэктомия», «анестезия общая», «анестезия регионарная», «нейромониторинг».

Критерии отбора исследований.

Критерии включения:

1. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), сравнивающие ОА и РА при КЭАЭ.
2. Крупные проспективные и ретроспективные обсервационные исследования (когортные, типа «случай-контроль») с численностью выборки >100 пациентов в группе.
3. Систематические обзоры и мета-анализы, опубликованные за последние 10 лет.
4. Исследования, содержащие данные о минимум одном из первичных исходов: периоперационный инсульт/смертность/ИМ.

Критерии исключения:

1. Отчеты об отдельных клинических случаях, серии случаев менее 50 пациентов.
2. Исследования, посвященные исключительно каротидному стентированию без КЭАЭ.

3. Публикации без рецензирования, тезисы конференций, диссертации.
4. Исследования с высоким риском систематической ошибки согласно инструментам оценки качества.

Стратегия статистического анализа.

Для количественного синтеза данных (мета-анализа) использовалось программное обеспечение R (версия 4.3.1) с пакетами «meta» и «metafor». Для дихотомических исходов (инсульт, ИМ, смертность) рассчитывались объединенные отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (ДИ) с использованием модели Mantel-Haenszel. Гетерогенность между исследованиями оценивалась с помощью статистики I^2 . При $I^2 > 50\%$ использовалась модель случайных эффектов (DerSimonian-Laird), в противном случае — модель фиксированных эффектов.

Результаты.

Детализированный сравнительный анализ периоперационных исходов.

Представленная Таблица 1 является количественным ядром сравнительного анализа общей (ОА) и регионарной анестезии (РА) при каротидной эндартэктомии (КЭАЭ). Она отражает данные мета-анализа 32 исследований с суммарной выборкой в 35 000 пациентов, преобразуя процентные показатели в абсолютные числа на 1000 операций. Такой формат нагляднее демонстрирует клиническую значимость различий и позволяет оценить популяционный эффект выбора того или иного метода. Данные в таблице подкреплены 95% доверительными интервалами (ДИ) и отношениями шансов (OR), что отражает не только величину эффекта, но и статистическую надежность полученных оценок. Следующий анализ детально разбирает каждый представленный исход, раскрывая его клинический контекст и патофизиологическое обоснование.

Неврологические исходы: инсульт и транзиторная ишемическая атака (ТИА). Ключевой вывод таблицы — отсутствие статистически значимой разницы в частоте периоперационного инсульта (21 vs 18 случаев на 1000; OR = 1,16, $p = 0,27$). Этот факт, подтверждаемый крупнейшими регистрами [11] и Кокрейновским обзором [12], кардинально меняет традиционные представления. Он указывает на то, что риск наиболее грозного осложнения КЭАЭ определяется не типом анестезии как таковым, а комплексом других факторов: техникой хирурга (минимизация эмболии), адекватностью интраоперационного антикоагулянтного сопровождения, состоянием коллатерального мозгового кровотока и, что критически важно, стратегией мониторинга и нейропротекции, применяемой в рамках выбранного метода [13, 14]. При ОА это компенсируется мультимодальным нейромониторингом [15], позволяющим своевременно выявить ишемию и скорректировать тактику (установить шунт, поднять АД). При РА роль мониторинга выполняет сам пациент, обеспечивая прямую обратную связь о неврологическом статусе, что также позволяет быстро реагировать на симптомы гипоперфузии [3, 16]. Незначительная тенденция к меньшему числу ТИА при РА (13 vs 15) может отражать более раннее выявление и купирование кратковременных эпизодов ишемии за счет постоянного клинического контакта.

Кардиоваскулярные исходы: инфаркт миокарда (ИМ) и гемодинамическая нестабильность. Самый выраженный и статистически значимый перевес в пользу РА наблюдается в отношении инфаркта миокарда (12 vs 19 случаев на 1000; OR = 0,62, $p < 0,001$). Это соответствует абсолютному снижению риска на 7 случаев на 1000 операций [17–19]. Данный результат имеет ключевое клиническое значение, учитывая, что сердечные осложнения являются второй по значимости причиной периоперационной смертности после инсульта у данной категории пациентов. Патофизиологическое объяснение многогранно:

1. Исключение кардиодепрессии: ОА, особенно на основе ингаляционных анестетиков или высоких доз пропофола, оказывает прямое отрицательное инотропное и хронотропное действие, снижая резерв миокарда.
2. Минимизация гемодинамических «качелей»: хотя общая частота колебаний АД выше при РА, их характер иной. При ОА преобладает глубокая, трудно корригируемая вазодилатационная и кардиодепрессивная гипотензия, требующая массивной вазопрессорной поддержки [20, 21].

Гипотензия критически опасна для пациентов со стенозирующими поражениями коронарных артерий, так как снижает коронарную перфузию, особенно в субэндокардиальных слоях [22, 23]. При РА чаще возникает реактивная гипертензия на хирургическую стимуляцию, которая, хотя и требует контроля, легче управляется вазодилататорами короткого действия (клевидипин, нитроглицерин) и менее опасна для коронарного кровотока.

3. Снижение хирургического стресс-ответа: афферентная блокада при РА модулирует выброс катехоламинов и кортизола, снижая метаболическую нагрузку на сердце.

Системные осложнения и качество восстановления. В таблице ярко отражены преимущества РА в аспектах, определяющих скорость и качество послеоперационного восстановления:

- *Делирий и когнитивные нарушения:* частота делирия более чем в 1.5 раза ниже при РА (28 vs 45 случаев; OR = 0,62, $p < 0,001$). Это согласуется с данными о том, что глубокая и длительная седация, экспозиция к общим анестетикам и послеоперационная опиоидная аналгезия являются ведущими ятрогенными факторами риска делирия. РА с минимальной седацией позволяет избежать этих рисков.
- *Респираторные осложнения (пневмония, ателектаз, потребность в продленной ИВЛ):* частота при РА более чем в два раза ниже (15 vs 32 случая; OR = 0,47, $p < 0,001$). Это прямое следствие сохранения спонтанного дыхания, естественного кашлевого рефлекса и быстрой послеоперационной активизации пациента, что минимизирует риск аспирации, гиповентиляции и застоя секрета.
- *Острое повреждение почек (ОПП):* снижение частоты ОПП при РА (18 vs 25 случаев; OR = 0,72, $p < 0,01$) можно связать с более стабильной почечной перфузией. При ОА повторные эпизоды гипотензии, особенно на фоне вазопрессорной терапии, могут приводить к ишемии почечных канальцев. Кроме того, некоторые препараты для общей анестезии (например, севофлуран в условиях низкого кровотока) обладают потенциальной нефротоксичностью.

Экономические и логистические параметры. Таблица также демонстрирует неоспоримые операционные и экономические преимущества РА:

- *Продолжительность операции:* в среднем на 15–20 минут короче при РА ($112,7 \pm 19,8$ vs $128,4 \pm 24,1$ мин.). Эта разница складывается из экономии времени на индукцию, выведение из анестезии и, часто, на более быстрое выполнение самого вмешательства за счет возможности интраоперационной оценки результата (проходимость артерии, отсутствие неврологического дефицита).
- *Длительность госпитализации:* сокращение в среднем на 1 полный день ($3,1 \pm 1,2$ vs $4,2 \pm 1,5$ дней). Более быстрое восстановление, отсутствие необходимости в наблюдении в отделении реанимации после плановой экстубации, меньшая частота системных осложнений — все это позволяет раньше перевести пациента на амбулаторный этап или выписать его домой. Это имеет прямое влияние на стоимость лечения, снижая затраты на койко-день, медикаменты и нагрузку на персонал.

Гиперперфузионный синдром и смертность. Интерес представляет тенденция к снижению частоты гиперперфузионного синдрома при РА (6 vs 8 случаев; $p = 0,07$). Хотя различие не достигло общепринятого уровня значимости, эта тенденция биологически правдоподобна. Гиперперфузия возникает на фоне нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока после восстановления проходимости стенозированной артерии. Более «физиологичное» и постепенное управление системным АД в условиях РА (без резких колебаний при индукции/пробуждении от ОА) потенциально может снижать риск этого опасного осложнения, сопряженного с внутримозговым кровоизлиянием.

Показатель 30-дневной смертности также демонстрирует благоприятную, но не достигшую статистической значимости тенденцию в пользу РА (4 vs 5 случаев; $p = 0,11$). Смертность является интегральным, но редким исходом, на который влияет множество факторов.

Детализированный сравнительный анализ периоперационных исходов (расчет на 1 000 процедур).

Исход	Общая анестезия	Регионарная анестезия	Отношение шансов (OR) с 95% ДИ	p-value
Инсульт (всего)	21 (1,7–2,6%)	18 (1,4–2,3%)	1,16 (0,89–1,51)	0,27
Инфаркт миокарда	19 (1,5–2,4%)	12 (0,9–1,6%)	0,62 (0,48–0,80)	<0,001
Смертность (30 дней)	5	4	0,80 (0,61–1,05)	0,11
Транзиторная ишемическая атака	15	13	0,87 (0,65–1,16)	0,34
Гиперперфузионный синдром	8	6	0,75 (0,55–1,02)	0,07
Делирий (постреанимационный)	45	28	0,62 (0,55–0,70)	<0,001
Острое повреждение почек	25	18	0,72 (0,60–0,87)	<0,01
Респираторные осложнения	32	15	0,47 (0,40–0,55)	<0,001
Средняя длительность операции, мин	128,4 ± 24,1	112,7 ± 19,8	SMD = 0,71	<0,001
Средняя длительность госпитализации, дни	4,2 ± 1,5	3,1 ± 1,2	SMD = 0,82	<0,001

Выявленное снижение частоты ИМ, респираторных осложнений и делирия при РА логично должно транслироваться в тенденцию к снижению общей летальности, что и отражено в данных.

Клинические импликации и итоговый вывод таблицы. Таким образом, таблица 1 не просто констатирует различие, а раскрывает фундаментально разные профили безопасности двух методов. Общая анестезия, будучи сопряженной с более высоким кардиальным, респираторным и когнитивным риском, обеспечивает безупречный контроль и условия для сложного мониторинга. Регионарная анестезия демонстрирует значимое превосходство в кардиопротекции и качестве послеоперационного восстановления, предлагая уникальный инструмент интраоперационной неврологической оценки, но предъявляя высокие требования к комфорту пациента и техническому мастерству бригады.

Итоговый клинический вывод, следующий из синтеза данных таблицы, заключается в следующем: выбор метода анестезии должен быть стратегическим решением, направленным на минимизацию доминирующего индивидуального риска. Для пациента с тяжелой кардиальной патологией, высоким риском делирия или респираторных осложнений преимущества РА становятся определяющими. Для пациента со сложной анатомией, требующей длительной реконструкции и мультимодального контроля церебральной перфузии, ОА может быть более безопасным выбором. Данные таблицы служат мощным evidence-based инструментом для ведения этого диалога с пациентом и принятия взвешенного междисциплинарного решения.

Эффективность и безопасность различных методик регионарной анестезии.

Эволюция техник РА при КЭАЭ демонстрирует явный тренд в сторону повышения безопасности при сохранении высокой эффективности.

- *Глубокая блокада шейного сплетения* долгое время была стандартом. Ее основные риски: пункция позвоночной артерии (0,8–1,2%), интраневральная инъекция, высокий процент блокады диафрагмального нерва (60–80%) и синдрома Горнера [24, 25].

- *Поверхностная блокада* существенно безопаснее, но может обеспечивать недостаточную анальгезию глубоких структур, требуя больших объемов местного анестетика и дополнения инфльтрацией хирургом [26].

- *Промежуточная (интерскалена) блокада под УЗИ-навигацией*, как показало РКИ Turhan et al. (2025), стала «золотой серединой» [24]. Она обеспечивает сопоставимую с глубокой блокадой эффективность анестезии (88–93%), но с радикально сниженным риском осложнений: блокада диафрагмального нерва – 30–50%, синдром Горнера – 20–40%, риск сосудистой пункции минимален. Это делает промежуточную УЗИ-навигационную блокаду методикой выбора, особенно для начинающих анестезиологов и пациентов с респираторным риском [27, 28].

Седативное пособие при регионарной анестезии.

Поиск оптимального баланса между комфортом пациента и сохранением возможности

неврологического контакта является ключевой задачей. Наши данные показывают:

- *Дексмедетомидин* утвердился как препарат выбора. Исследования Vetter et al. (2025) и Skrtic et al. (2023) демонстрируют его уникальный профиль: он обеспечивает кооперативную седацию («седация-бодрствование»), не угнетает дыхание, обладает собственным анальгетическим эффектом и стабилизирует гемодинамику, снижая потребность в пропофолу на 30% и более [17, 29].

- *Пропофол* в традиционных схемах требует тщательного титрования из-за риска угнетения дыхания и глубокой седации [30].

- *Новые агенты*: ремимазолам и ципрофол изучаются как альтернативы с потенциально лучшим профилем безопасности, но требуют дальнейших исследований [31].

- *Немедикаментозные методы* (аудиовизуальная отвлекающая терапия), как показано в протоколе исследования Kerndl et al. (2025), могут существенно снижать уровень стресса и потребность в седативных препаратах [32].

Нейромониторинг при общей анестезии: многомодальный подход как стандарт.

В условиях ОА, когда клиническая оценка неврологического статуса невозможна, роль объективного мониторинга становится критической. Исследование Подгурской и соавт. (2023) четко показало, что комбинированный протокол (соматосенсорные вызванные потенциалы + транскраниальная доплерография) превосходит изолированные методы [15]. Это позволило не только снизить частоту «слепого» шунтирования, но и объективизировать показания к установке шунта, что привело к снижению частоты интраоперационного инсульта с 4,1% до 0,9% ($p = 0,048$) [15].

Ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS), согласно мета-анализу Duarte-Gamas et al. (2025), обладает высокой диагностической точностью под ОА, а ее использование для индивидуализированного управления АД (Tomić Mahečić et al., 2023) снижает риск делирия и инсульта [33, 34]. Однако абсолютные пороговые значения NIRS остаются предметом дискуссий, и предпочтение отдается отслеживанию относительной динамики показателей [35, 36].

Интраоперационная транскраниальная доплерография (ТКДГ) незаменима для детекции микроэмболических сигналов, являющихся предиктором эмболических инсультов [15, 16].

Нейромониторинг при регионарной анестезии.

При РА непрерывный вербальный контакт и простые неврологические тесты с пациентом — это основной, но не единственный метод мониторинга.

- ТКДГ сохраняет свою ценность для мониторинга линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии при пережатии и детекции эмболов [16].

- NIRS также эффективна и позволяет получить объективные данные параллельно с клинической оценкой, что подтверждено мета-анализом Duarte-Gamas et al. (2021) [37].

- Комбинация клинического мониторинга с одним объективным методом (ТКДГ или NIRS) представляется оптимальным подходом, повышающим надежность и снижающим зависимость от субъективного фактора.

Нейропротективные и адьювантные стратегии.

Управляемая гипотермия. Пилотное исследование Сыроватского и соавт. (2025) предоставляет предварительные, но многообещающие данные в пользу умеренной системной гипотермии (34–35 °C) [1]. Снижение частоты послеоперационных когнитивных нарушений на 30-е сутки с 11,5% до 6,1% ($p < 0,05$) указывает на нейропротективный потенциал. Механизмы, вероятно, включают снижение церебрального метаболизма, модуляцию эксайтотоксичности и апоптоза. Однако необходимы более масштабные РКИ для оценки рисков (коагулопатия, инфекции) и определения оптимальной популяции пациентов (вероятно, группы высочайшего риска).

Фармакологическое посткондиционирование и адьюванты.

- *Ингаляционные анестетики*: Севофлуран, согласно Wang et al. (2025), обладает свойствами фармакологического посткондиционирования, улучшая когнитивные исходы [38].

- *Блокада звездчатого ганглия (БЗГ)*: исследование Yang et al. (2024) показывает, что УЗ-навигационная БЗГ улучшает церебральную оксигенацию и снижает уровень маркера повреждения мозга S100B, позиционируя ее как перспективную адьювантную нейропротективную методику [39].

• *Антиоксиданты*: инфузия витамина С у пациентов с диабетом (Dahi et al., 2023) показала положительное влияние на церебральную оксиметрию, нуждающееся в дальнейшей проверке [40].

Особые клинические ситуации и группы пациентов.

Пациенты пожилого и старческого возраста с полиморбидностью. Для этой растущей группы характерно сочетание кардиальной патологии, снижения когнитивного резерва и хрупкости. РА может давать преимущества за счет меньшего воздействия на когнитивные функции и снижения кардиального риска [19]. Однако должны быть учтены технические сложности выполнения блокады, вероятность интраоперационной дезориентации и непереносимости длительного вынужденного положения. Часто оптимальным становится комбинированный подход: РА с минимальной седацией дексметомидином.

Обсуждение.

Настоящий обзор подтверждает, что эра поиска «единственно верного» метода анестезии при КЭАЭ завершена. Современный подход — это эра стратегического, персонализированного выбора [9, 10].

Интегративный синтез: патогенетическое обоснование различий в исходах.

Ключевой вывод заключается не в абсолютном превосходстве одного метода, а в их различном профиле воздействия на патогенетические звенья периоперационного риска.

1. *Церебральный риск (инсульт, когнитивные нарушения)* определяется балансом между эмболическими событиями, толерантностью к гипоперфузии и целостностью гематоэнцефалического барьера. Данные показывают, что сам тип анестезии не является определяющим фактором для частоты инсульта [11, 12]. Решающими становятся не метод обезболивания, а стратегия нейромониторинга и нейропротекции, применяемая в его рамках [15, 37]. ОА позволяет использовать сложные многомодальные протоколы (ССВП, ТКДГ, NIRS), что напрямую снижает риск [15]. РА предлагает иную, но не менее эффективную стратегию — непрерывный клинический мониторинг, дополненный инструментальными методами [16, 37]. Таким образом, низкая частота инсульта — это следствие не выбора ОА или РА, а следствие грамотного использования сильных сторон каждого метода для контроля церебральной перфузии.

2. *Кардиальный риск (ИМ, декомпенсация СН)* демонстрирует иную зависимость. Здесь РА показывает статистически значимое преимущество [17, 18]. Патофизиологически это объяснимо: отсутствие кардиодепрессии от анестетиков, снижение нейроэндокринного стресс-ответа, более стабильная (хотя и вариабельная) гемодинамика, а также более ранняя активизация пациента. Следовательно, для пациента с тяжелой коронарной патологией или СН выбор в пользу РА может быть стратегией целенаправленной кардиопротекции.

Разрешение противоречий в литературе.

• *Почему одни исследования находят пользу РА для сердца, а другие — нет?* Исследования Chamseddine et al. (2024) демонстрируют этот парадокс [17, 18]. Вероятное объяснение — различия в изучаемых популяциях и конечных точках. Работа, показавшая снижение кардиальных осложнений (аритмии, декомпенсация СН), фокусировалась на более чувствительных маркерах. Исследование, не обнаружившее разницы в смертности, инсульте или ИМ, использовало более жесткие, но редкие конечные точки. Это подчеркивает, что кардиопротективный эффект РА может проявляться в предотвращении общей кардиоваскулярной дестабилизации, а не только в снижении частоты ИМ.

• *Почему гипотермия, эффективная при остановке сердца, дает скромные результаты при КЭАЭ?* В отличие от глобальной ишемии при остановке сердца, церебральное повреждение при КЭАЭ чаще фокальное и связано с эмболией. Гипотермия эффективна против вторичных патофизиологических каскадов (эксайтотоксичность, апоптоз), которые могут быть менее значимы при кратковременной периоперационной ишемии. Ее ниша, вероятно, — группы сверхвысокого риска с ожидаемым длительным временем пережатия или исходно сниженным церебральным резервом.

• *Является ли клинический мониторинг при РА достаточным?* Данные подтверждают, что клинический мониторинг высокоэффективен, но не абсолютно надежен. Работы Gyöngyösi et al. (2023) и других показывают, что изменения психического статуса могут быть субъективными, а некоторые зоны мозга («немые») не дают симптоматики [14]. Поэтому концепция «РА + один

объективный метод» (ТКДГ или NIRS) становится новым стандартом, повышающим безопасность без потери преимуществ РА [36, 37].

Формирование персонализированного алгоритма выбора анестезии.

На основе синтеза доказательств мы предлагаем клинический алгоритм, где решение принимается на пересечении трех осей: статус пациента, хирургический контекст и технические возможности.

Таблица 2

Алгоритм персонализированного выбора метода анестезии при КЭАЭ

Ключевой фактор / Приоритет	Рекомендуемый метод	Обоснование и условия
Приоритет 1: Кардиопротекция (СН ФВ < 40%, нестабильная стенокардия, недавнее ОКС)	Регионарная анестезия (промежуточный УЗ-навигационный блок) с седацией дексметомидином.	Минимизация кардиодепрессии и гемодинамических колебаний. Обязательно дополнение объективным мониторингом (ТКДГ или NIRS).
Приоритет 2: Высокий риск церебральной гипоперфузии (контралатеральная окклюзия, неполный Виллизиев круг)	Предпочтение – РА для интраоперационного тестирования толерантности. Альтернатива – ОА с обязательным мультимодальным мониторингом (ССВП+ТКДГ±NIRS).	РА позволяет провести «пробу с пережатием». При ОА необходим максимально чувствительный протокол детекции ишемии.
Приоритет 3: Сложный хирургический доступ / длительность >2,5 ч	Общая анестезия с протоколом нейропротекции (напр., севофлуран).	Обеспечение комфорта, возможность контролируемой гипотензии, стабильные условия для хирурга.
Высокий риск делирия и ПОКД (пожилой возраст, исходные когнитивные нарушения)	Регионарная анестезия с минимальной седацией.	Избегание глубокой седации и длительного действия общих анестетиков.
Отказ пациента, тяжелая тревожность	Общая анестезия (TIVA на основе пропофола/ремимазолама или ингаляционная).	Психологический комфорт и безопасность пациента как абсолютный приоритет.
Ограниченные ресурсы мониторинга (отсутствие аппаратов для ТКДГ, ССВП)	Регионарная анестезия с тщательным клиническим мониторингом.	Преимущество РА — встроенный клинический мониторинг — становится решающим.

Философия персонализированного подхода.

Современный этап развития анестезиологии и сосудистой хирургии окончательно поставил точку в дихотомическом споре «ОА против РА». Пациентцентрированная модель предполагает переход от вопроса «Какой метод лучше?» к комплексному анализу: «Какой метод анестезии, в каких условиях и для какого конкретного пациента обеспечит оптимальный баланс между эффективностью, безопасностью и качеством периоперационного периода?» [9, 10]. Это требует перехода от стандартизированных протоколов к динамической стратегии, учитывающей не только статические данные, но и возможность интраоперационной адаптации плана в ответ на меняющиеся условия.

Предлагаемый алгоритм (Таблица 2) представляет собой не жесткую инструкцию, а навигационную карту для принятия совместного клинического решения. Его ключевой принцип — приоритезация рисков: определение доминирующего типа периоперационной угрозы (церебральный vs. кардиальный vs. общий) и выбор метода, который максимально нивелирует именно этот риск, не создавая неприемлемых угроз в других областях.

Детализация ключевых факторов и критериев оценки.

Для практического применения алгоритма необходимо четкое понимание критериев, позволяющих отнести пациента к той или иной группе приоритета.

1. Критерии для «Приоритета 1: Кардиопротекция».

• *Сердечная недостаточность*: фракция выброса ЛЖ < 40% (особенно <30%), наличие клинических признаков декомпенсации (ортопноэ, отеки), высокий уровень натрийуретических

пептидов (NT-proBNP) в предоперационном периоде. Исследования [17, 18] показывают, что именно у этой группы преимущества РА в стабилизации гемодинамики наиболее выражены.

- *Нестабильная коронарная болезнь*: недавний инфаркт миокарда (<30 дней), нестабильная стенокардия, ишемические изменения на предоперационной ЭКГ или при холтеровском мониторинге.

- *Высокий кардиохирургический риск по шкалам*: RCRI (Revised Cardiac Risk Index) ≥ 3 , высокий риск по данным стресс-ЭхоКГ или коронарографии.

- *Обоснование выбора РА*: исключение кардиодепрессивного эффекта ингаляционных анестетиков и опиоидов, меньшая потребность в вазопрессорах, возможность более ранней экстубации и активизации, снижающей риск послеоперационных тромбозов и застойных пневмоний. Обязательным условием является обеспечение адекватной седации (предпочтительно дексметомидином [17, 29]) и наличие «плана Б» на случай технической неудачи блокады или непереносимости пациентом.

2. Критерии для «Приоритета 2: Высокий риск церебральной гипоперфузии».

- *Анатомия коллатерального кровотока*: незамкнутый Виллизиев круг (особенно отсутствие задней соединительной артерии или гипоплазия передней), документированная по данным КТ- или МРТ-ангиографии [14]. Контралатеральная окклюзия или критический стеноз внутренней сонной артерии.

- *Гемодинамическая зависимость*: наличие в анамнезе синкопальных состояний, связанных с поворотами головы, или документированный низкий церебральный резерв по данным функциональных проб (проба с пережатием, ацетазоламид-тест).

- *«Обоснование выбора РА»*: РА в этой ситуации является не просто методом обезболивания, а диагностической процедурой. Она позволяет провести динамическую функциональную пробу с пережатием сонной артерии. Возможность немедленной оценки неврологического статуса (речь, сила в контралатеральных конечностях) в реальном времени является «золотым стандартом» оценки толерантности мозга к ишемии. Это позволяет принять взвешенное, физиологически обоснованное решение об установке шунта (шунтировать только тех, у кого появляются симптомы), избегая как необоснованного рутинного шунтирования, так и риска пропустить гипоперфузию.

- *«Обоснование выбора ОА»*: если РА неприемлема (отказ пациента, тяжелая тревожность), то ОА должна быть оснащена максимально чувствительным мультимодальным нейромониторингом [15, 36]. Комбинация методов (например, ССВП + NIRS + ТКДГ) позволяет компенсировать недостатки каждого в отдельности и максимально приблизиться по точности к клиническому мониторингу. В этом случае решение о шунтировании принимается на основе четких, заранее определенных электрофизиологических и гемодинамических критериев.

3. Критерии для «Приоритета: Когнитивный риск и делирий».

- Пациенты с исходными когнитивными нарушениями (балл по МоСА <26, легкие когнитивные расстройства), болезнью Альцгеймера или другими видами деменции.

- Пожилые пациенты (>75 лет) с наличием факторов риска делирия: нарушения зрения/слуха, полипрагмазия (особенно прием бензодиазепинов), дегидратация, гипоальбуминемия.

- Обоснование выбора РА: избегание глубокой и длительной седации, меньшая экспозиция к общим анестетикам, которые являются известными факторами риска послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) и делирия. РА, особенно с минимальной седацией, позволяет раньше восстановить когнитивный контакт с пациентом и начать раннюю активизацию.

4. Критерии для выбора «Общей анестезии».

- Техническая сложность: ожидаемая необходимость в сложном доступе (высокая бифуркация, рестеноз после предыдущей операции, необходимость в обширной пластике), планируемое протезирование сонной артерии.

- Ожидаемая длительность операции >2,5–3 часов. Длительное вынужденное положение и неподвижность тяжело переносятся многими пациентами в условиях РА.

- Особые состояния пациента: выраженный тремор, клаустрофобия, тяжелые психические расстройства, делающие кооперацию невозможной, языковой барьер.

- Абсолютный отказ пациента от РА. Психологический комфорт и согласие пациента являются этическим императивом.

- Обоснование: ОА обеспечивает полный контроль над дыхательными путями, возможность управляемой гипотензии при необходимости, максимальный комфорт для пациента и хирурга. В этих условиях безопасность обеспечивается за счет активной нейропротективной стратегии: использования анестетиков с потенциальным нейропротективным действием (севофлуран [38]), строгого поддержания нормокапнии и целевых параметров гемодинамики, часто с помощью NIRS-ориентированных протоколов [20, 34].

Процесс междисциплинарного обсуждения и «командный тайм-аут».

Ключевым элементом успешной реализации алгоритма является процедура предоперационного междисциплинарного консилиума («командный тайм-аут»). Его оптимальный состав: сосудистый хирург, анестезиолог-реаниматолог и невролог. Обсуждение должно структурироваться по следующим пунктам:

1. Презентация случая: хирург представляет данные визуализации (характер бляшки, анатомию, состояние интракраниальных артерий), планируемую технику операции (эверсионная, классическая с заплатой, необходимость шунтирования).

2. Оценка рисков: анестезиолог представляет оценку соматического и, особенно, кардиологического статуса. Невролог оценивает исходный неврологический дефицит, когнитивные функции и данные о коллатеральном кровотоке.

3. Обсуждение «за» и «против»: открытое обсуждение, основанное на приведенном алгоритме. Пример: «У пациента с ФВ 35% приоритет — кардиопротекция, показана РА. Однако у него же выявлена гипоплазия соединительных артерий. Значит, при РА мы должны быть готовы к высокой вероятности интраоперационной ишемии и шунтирования. Готова ли хирургическая бригада к установке шунта в условиях РА? Есть ли у нас запасной план (переход на ОА) при неудаче блокады?»

4. Информирование пациента: принятое командой решение подробно, в доступной форме разъясняется пациенту, обсуждаются его ожидания, страхи и предпочтения. Особенно важно объяснить суть процедуры при РА (необходимость оставаться в сознании, отвечать на вопросы).

5. Формулирование окончательного протокола: фиксируется выбранный метод анестезии, техника блокады (если РА), план седации, необходимый мониторинг, план на случай осложнений (гипотензия, интраоперационная ишемия, неудача блокады).

Интраоперационная адаптация и протоколы перехода.

Даже самый тщательный план может потребовать коррекции интраоперационно. Необходимы четкие протоколы перехода:

- *Переход с РА на ОА («спасенная анестезия»):* показания — тяжелая непереносимость пациентом (паническая атака, некупируемый дискомфорт), техническая неудача блокады (неадекватная аналгезия), развитие тяжелых осложнений (местноанестетиковая токсичность, тотальный спинальный блок). Процедура должна быть отработана, с готовностью к быстрой индукции в условиях частичной блокады и потенциально затрудненного доступа к дыхательным путям.

- *Коррекция стратегии при ОА:* при появлении признаков ишемии по данным мониторинга (снижение амплитуды ССВП, падение rSO_2 на NIRS) должен действовать четкий протокол: немедленное повышение АД, проверка положения головы, увеличение FiO_2 до 1,0. При отсутствии эффекта — немедленное информирование хирурга для решения вопроса об установке шунта.

Оценка эффективности и аудит.

Внедрение алгоритма должно сопровождаться постоянным аудитом результатов:

- Отслеживание ключевых показателей: частота периоперационного инсульта, ИМ, смертности, острого повреждения почек, делирия, длительность пребывания в стационаре.

- Анализ причин отклонения от алгоритма: почему у конкретного пациента был выбран метод, не соответствующий первичным рекомендациям? Было ли это решение обоснованным?

- Обратная связь от пациентов: оценка удовлетворенности, особенно перенесших РА (опросники).

- Регулярный пересмотр алгоритма (каждые 1-2 года) с учетом появления новых данных, технологий

(например, новых методов мониторинга) и изменения структуры пациентов в клинике.

Таким образом, персонализированный алгоритм выбора анестезии при КЭАЭ — это живой, динамичный инструмент управления рисками, интегрирующий данные о пациенте, технологии и экспертизу команды. Его цель — превратить выбор анестезии из интуитивного решения в научно обоснованную стратегию, ведущую к улучшению исходов для каждого конкретного пациента.

Ограничения и перспективы будущих исследований.

Ограничения настоящего обзора:

1. Гетерогенность исследований: включенные работы значительно различаются по дизайну, популяциям, техникам.
2. Диспропорция в типах исследований: преобладание обсервационных исследований над РКИ не позволяет полностью исключить влияние confounding-факторов.
3. Динамика технологий: быстрое развитие методов означает, что данные даже 5-летней давности могут не отражать текущие возможности.

Перспективные направления:

1. Крупные прагматичные РКИ, сравнивающие стандартизированные протоколы: «ОА + мультимодальный мониторинг» против «РА (промежуточный блок) + дексметомидин + NIRS/ТКДГ».
2. Исследования по предиктивному моделированию: создание клинических шкал или алгоритмов ИИ, интегрирующих данные нейровизуализации, клинический статус и коморбидность для прогноза оптимального метода анестезии.
3. Углубленное изучение нейропротекции: РКИ, оценивающие комбинированные стратегии (гипотермия + фармакологическое посткондиционирование).
4. Изучение долгосрочных нейрокогнитивных исходов с использованием нейропсихологических тестов и методов нейровизуализации.
5. Экономический анализ (cost-effectiveness analysis) с учетом прямых затрат, стоимости лечения осложнений и длительности реабилитации.

Заключение.

1. Нет различий в частоте инсульта: мета-анализ не выявил статистически значимой разницы в частоте периоперационного инсульта между общей и регионарной анестезией. Ключевым фактором неврологической безопасности является не сам метод, а применяемая в его рамках стратегия нейромониторинга (мультимодальный при ОА, клинико-инструментальный при РА).

2. Кардиопротективное преимущество РА: регионарная анестезия демонстрирует значимое снижение риска инфаркта миокарда и других кардиальных осложнений, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью, что делает её стратегией выбора для этой группы.

3. Эволюция техник РА: УЗИ-навигационная промежуточная блокада шейного сплетения стала «золотым стандартом» РА, сочетая высокую эффективность с улучшенным профилем безопасности по сравнению с глубокой блокадой. Дексметомидин является оптимальным агентом для седации.

4. Персонализированный выбор — новый стандарт: универсального лучшего метода не существует. Выбор должен основываться на индивидуальном профиле риска пациента (доминирующий церебральный vs. кардиальный риск), хирургическом контексте и технических возможностях клиники.

5. Необходимость междисциплинарного подхода: решение об анестезии должно приниматься совместно ангиохирургом, анестезиологом и неврологом с учётом предпочтений информированного пациента.

Оптимальное анестезиологическое обеспечение КЭАЭ в современной практике представляет собой не простой выбор между двумя методами, а сложную, стратегически выверенную персонализированную медицинскую технологию, нацеленную на максимальное снижение индивидуального периоперационного риска.

Практические рекомендации.

Настоящий систематический обзор и мета-анализ позволяют сформулировать следующие ключевые выводы и практические рекомендации для клиницистов:

1. Отказ от дихотомического мышления. Вопрос «что лучше: общая или регионарная анестезия?» является клинически некорректным. Правильный вопрос: «Какой метод анестезии будет оптимальным для данного конкретного пациента с учетом его доминирующих рисков, планируемой операции и возможностей нашей клиники?»

2. Алгоритм принятия решения. Предлагается использовать последовательный алгоритм:

- Шаг 1. Оценка доминирующего риска. Определить, что представляет наибольшую угрозу для пациента: церебральная ишемия (неполный Виллизиев круг, контралатеральная окклюзия) или кардиоваскулярные осложнения (сердечная недостаточность, нестабильная ИБС).

- Шаг 2. Оценка хирургического контекста. учесть ожидаемую сложность и длительность операции, необходимость в глубоком доступе.

- Шаг 3. Оценка ресурсов и компетенций. Учесть наличие оборудования для нейромониторинга (NIRS, ТКДГ, ССВП) и опыт анестезиологической бригады в выполнении УЗИ-навигационных блокад.

- Шаг 4. Учет предпочтений пациента. Обсудить с пациентом преимущества и недостатки каждого метода, особенно важность интраоперационного сотрудничества при РА.

- Шаг 5. Междисциплинарное согласование. Принять окончательное решение совместно сосудистым хирургом, анестезиологом и, при необходимости, неврологом.

3. Конкретные рекомендации для клинической практики:

- Для пациентов с тяжелой сердечной патологией (СН, нестабильная стенокардия) методом выбора следует считать регионарную анестезию (предпочтительно промежуточную УЗИ-навигационную блокаду) с седацией дексметомидином и минимальным обязательным инструментальным мониторингом (NIRS или ТКДГ).

- Для пациентов с высоким риском церебральной гипоперфузии (аномалии Виллизиева круга) предпочтительна РА, так как она позволяет провести динамическую оценку толерантности к пережатию. Если выбран путь ОА, обязательным является мультимодальный нейромониторинг (как минимум, комбинация двух методов).

- При ожидаемых технических сложностях, длительной операции или отказе пациента от РА — общая анестезия является безопасным и эффективным выбором при условии использования современных протоколов нейромониторинга и нейропротекции.

- Вне зависимости от выбранного метода, ключом к безопасности является не сам факт выбора ОА или РА, а максимальное использование их сильных сторон: для ОА — это углубленный инструментальный контроль, для РА — клинический мониторинг и стабильная гемодинамика.

4. Направления для внедрения в клиниках:

- Развитие программ обучения УЗИ-навигационным техникам регионарной анестезии для сосудистых хирургов и анестезиологов.

- Стандартизация протоколов нейромониторинга при КЭАЭ, в зависимости от доступного оборудования.

- Внедрение консилиумов (сосудистый хирург + анестезиолог + невролог) для планирования операций у пациентов высокого риска.

В конечном итоге, анестезиологическое обеспечение каротидной эндартерэктомии эволюционировало из технической необходимости в стратегический компонент комплексной периоперационной медицины. Будущее лежит в дальнейшей персонализации, основанной на предиктивном моделировании, интеграции данных многомодального мониторинга и тесном междисциплинарном взаимодействии, нацеленном на минимизацию индивидуального риска и улучшение долгосрочного качества жизни пациента.

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.

Казанцев А.Н. – 100%.

Список литературы:

1. Сыроватский А.А., Симутис И.С., Светликов А.В. и др. Периоперационная нейропротекция системной гипотермией при каротидной эндартерэктомии. Общая реаниматология. 2025; 21 (1): 28–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-28-37>.
2. Сыроватский А.А., Сайганов С.А., Лебединский К.М. Мотивы выбора метода анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии. Анестезиология и реаниматология. 2022; (2): 73–79. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202202173>.
3. Симонов О.В., Пряников А.Д., Лолуев Р.Ю. и др. Регионарная анестезия при каротидной эндартерэктомии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (пилотное исследование). Общая реаниматология. 2022; 18 (6): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-4-11>.
4. Мустафаева С.А., Журавель С.В., Михайлов И.П. и др. Опыт применения регионарной анестезии при каротидной эндартерэктомии в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2023; 12 (2): 333–337. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-333-337>.
5. Majd P., Galkin P., Tayeh M. et al. Carotid cross-clamp intolerance during carotid endarterectomy in regional anesthesia. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2021; 29 (1): 66–72. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202129166-72>.
6. Вачёв А.Н., Прожого М.Г., Дмитриев О.В. Выбор препарата для создания управляемой системной артериальной гипертензии при выполнении операции каротидной эндартерэктомии. Клиническая физиология кровообращения. 2020; 17 (2): 116–120. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2020-17-2-116-120>.
7. Неймарк М.И., Шмелёв В.В., Титова З.А. и др. Сравнительная оценка методов анестезии, используемых при реконструктивных операциях на сонных артериях. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (5): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-15-24>.
8. Hewson D.W., Mankoo A., Bath P.M. et al. The Role of Processed Electroencephalography in the Detection and Management of Acute Cerebral Ischemia: A Scoping Review. J Neurosurg Anesthesiol. 2026; 38 (1): 43–52. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000001018>.
9. Chiumiento C., Nicoletta G., Accarino G. Neuroprotection and haemodynamic stability: considerations for tailored anaesthesia in carotid endarterectomy. European Journal of Anaesthesiology. 2025; 42 (6): 569–570. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002163>.
10. Li R., Sidawy A., Nguyen B.N. Locoregional Versus General Anesthesia in Prolonged Carotid Endarterectomy: A Propensity Score-Matched Study from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database from 2011 to 2022. Annals of Vascular Surgery. 2025; 110 (Pt A): 353–364. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.09.053>.
11. El-Hajj V.G., Ghaith A.K., Gharios M. et al. General Versus Nongeneral Anesthesia for Carotid Endarterectomy: A Prospective Multicenter Registry-Based Study on 25 000 Patients. Neurosurgery. 2024; 95 (2): 365–371. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002887>.
12. Rerkasem A., Orrapin S., Howard D.P. et al. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021; 10 (10): CD000126. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000126.pub5>.
13. Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Кашаев М.Ш. и др. Ретроспективный анализ анестезиологического обеспечения и видов оперативного вмешательства у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Уральский медицинский журнал. 2020; (7 (190)): 121–127. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.20>.
14. Gyöngyösi Z., Belán I., Nagy E. et al. Incomplete circle of Willis as a risk factor for intraoperative ischemic events during carotid endarterectomies performed under regional anesthesia - A prospective

- case-series. *Translational Neuroscience*. 2023; 14 (1): 20220293. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0293>.
15. Подгурская М.Г., Хамроев С.Ш., Каньшина Д.С. и др. Комбинированный интраоперационный нейромониторинг при каротидной эндартерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского*. 2023; 29 (1): 34-41. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-34-41>.
16. Gyöngyösi Z., Farkas O., Papp L. et al. The value of transcranial Doppler monitoring of cerebral blood flow changes during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia – A case series. *Translational Neuroscience*. 2022; 13 (1): 476–482. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0257>.
17. Chamseddine H., Chahrour M., Shepard A. et al. Locoregional anesthesia is associated with decreased cardiac complications in symptomatic heart failure patients undergoing carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*. 2024; 80 (4): 1131–1138.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2024.06.002>.
18. Chamseddine H., Chahrour M., Aboul Hosn M. et al. In Patients with Heart Failure Undergoing Carotid Endarterectomy, Locoregional Anesthesia is Not Associated with Decreased Mortality, Stroke, or Myocardial Infarction Compared to General Anesthesia. *Annals of Vascular Surgery*. 2024; 106: 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.03.017>.
19. Козлова К.А., Шмигельский А.В., Усачев Д.Ю. и др. Выбор анестезии при каротидной эндартерэктомии: проблема оценки риска периоперационных осложнений и тактика анестезиологического обеспечения у пациента старческого возраста с кардиологическим анамнезом. *Клиническая физиология кровообращения*. 2019; 16 (3): 228–234. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2019-16-3-228-234>.
20. Kazantsev A.N., Korotkikh A.V., Unguryan V.M. et al. Update in carotid disease. *Current Problems in Cardiology*. 2023; 48 (6): 101676. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101676>.
21. Labanca R., Ursileo J.D., Fresilli S. et al. Clevidipine versus nitroglycerin for blood pressure control during carotid endarterectomy: a cohort study. *BMC Anesthesiology*. 2025. Dec. 15. <https://doi.org/10.1186/s12871-025-03543-8>.
22. Silva V.A., D Gamas L., Pereira-Macedo J. et al. Hemodynamic Predictors And Changes During Carotid Endarterectomy Under Regional Anesthesia. *Portuguese journal of cardiac thoracic and vascular surgery*. 2025; 32 (1): 13–23. <https://doi.org/10.48729/pjctvs.502>.
23. Çetinkaya D., Bozdoğan R.F., Şahin A. et al. Evaluation of the effect of carotid sinus blockade on hemodynamic stability in carotid surgery: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2025; 104 (4): e41353. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041353>.
24. Turhan Ö., Sivriköz N., Canbolat N. et al. Ultrasound-guided intermediate versus deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiology*. 2025; 25 (1): 581. <https://doi.org/10.1186/s12871-025-03460-w>.
25. Ratnayake A., Abeysundara A., Samarasinghe B. et al. Use of intermediate cervical plexus block in carotid endarterectomy -an alternative to deep cervical plexus block: a case series. *BMC Anesthesiology*. 2024; 24 (1): 288. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02674-8>.
26. Padmanaban V., Caldwell C., Milne I. et al. Carotid endarterectomy using regional anesthesia: technique and considerations. *Frontiers in Surgery*. 2024; 11: 1421624. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1421624>.
27. Seybold B., Gaier N., Ofenloch A. et al. Learnability of Ultrasound-Guided Locoregional Anesthesia for Carotid Endarterectomy. *Journal of clinical medicine*. 2024; 13 (24): 7557. <https://doi.org/10.3390/jcm13247557>.
28. Vega Colón M., López González J.M., Jiménez Gómez B.M. et al. Prospective analysis on carotid endarterectomy: intermediate-deep ultrasound-guided cervical blockade versus general anesthesia. *Minerva Anestesiologica*. 2023; 89 (7-8): 636–642. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.22.16820-3>.
29. Skrtic M., Lijovic L., Pazur I. et al. Hemodynamic Safety and Effect of Dexmedetomidine on Superficial Cervical Block Quality for Carotid Endarterectomy: A Prospective Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023; 37 (10): 2006–2011. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.06.009>.
30. Томащук Д.И., Мартынов Д.В., Женило В.М. Дексмедетомидин и пропофол для седации при каротидной эндартерэктомии в условиях регионарной анестезии: что лучше для пациента?

- (Исследование удовлетворенности пациентов). Вестник интенсивной терапии. 2017; (4): 36–41. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-4-36-41>.
31. Gao J., Yang C., Ji Q. et al. Effect of remimazolam versus propofol for the induction of general anesthesia on cerebral blood flow and oxygen saturation in elderly patients undergoing carotid endarterectomy. *BMC Anesthesiology*. 2023; 23 (1): 153. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02095-z>.
 32. Kerndl H., Millian T.P., Gürtler K. et al. Measuring Stress Reduction in Patients Receiving Multimedia Entertainment During Vascular Surgery Under Regional Anesthesia: Protocol for a Randomized Controlled Study. *JMIR Research Protocols*. 2025; 14: e70597. <https://doi.org/10.2196/70597>.
 33. Duarte-Gamas L., Fragão-Marques M., Zlatanovic P. et al. The diagnostic accuracy of intraoperative near-infrared spectroscopy in carotid artery endarterectomy under general anesthesia: A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2025; 114 (1): 84–94. <https://doi.org/10.1177/14574969241282611>.
 34. Tomić Mahečić T., Malojčić B., Tonković D. et al. Near-Infrared Spectroscopy-Guided, Individualized Arterial Blood Pressure Management for Carotid Endarterectomy under General Anesthesia: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12 (15): 4885. <https://doi.org/10.3390/jcm12154885>.
 35. Alhaizaey A., Yousif M., Azazy A. et al. Prospective single-center study on the reliability of ipsilateral cerebral oximetry using near-infrared spectroscopy as a predictor for selective shunting during carotid endarterectomy. *Vascular*. 2024; 32 (6): 1304–1308. <https://doi.org/10.1177/17085381231214596>.
 36. Lindberg M., Gillgren P., Gunnarsson K. et al. Near Infrared Spectroscopy Versus Stump Pressure in Detecting Cerebral Ischemia During Carotid Endarterectomy: A Prospective Multicenter Observational Study. *Annals of Vascular Surgery*. 2025; 123: 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2025.10.016>.
 37. Duarte-Gamas L., Pereira-Neves A., Sousa J. et al. The Diagnostic Accuracy of Intra-Operative Near Infrared Spectroscopy in Carotid Artery Endarterectomy Under Regional Anaesthesia: Systematic Review and Meta-Analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2021; 62 (4): 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.05.042>.
 38. Wang B., Li S., Wang C. et al. Effect of sevoflurane post-conditioning on postoperative cognitive function in carotid endarterectomy patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2025; 12: 1716370. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1716370>.
 39. Yang F., Du Y., Yuan C. et al. Effect of ultrasound-guided stellate ganglion block on cerebral oxygen metabolism and S100B protein during carotid endarterectomy. *American Journal of Translational Research*. 2024; 16 (3): 1018–1028. <https://doi.org/10.62347/RXRN7802>.
 40. Dahi M., Moshari M., Dabir S. et al. Effect of Vitamin C Infusion on Cerebral Oximetry During General Anesthesia for Carotid Endarterectomy in Diabetic Patients. *Anesthesia and Pain Medicine*. 2023; 13 (1): e134000. <https://doi.org/10.5812/aapm-134000>.

References

1. Syrovatskiy A.A., Simutis I.S., Svetlikov A.V., et al. Perioperative neuroprotection with systemic hypothermia during carotid endarterectomy. *General Reanimatology*. 2025; 21 (1): 28–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-28-37>. in Russian.
2. Syrovatskiy A.A., Sayganov S.A., Lebedinskiy K.M. Motives for choosing the anesthesia method during carotid endarterectomy. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (2): 73–79. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202202173>. in Russian.
3. Simonov O.V., Pryamikov A.D., Loluyev R.Yu., et al. Regional anesthesia for carotid endarterectomy in patients in the acute period of ischemic stroke (a pilot study). *General Reanimatology*. 2022; 18 (6): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-4-11>. in Russian.
4. Mustafaeva S.A., Zhuravel S.V., Mikhaylov I.P., et al. Experience of regional anesthesia application for carotid endarterectomy at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care of the Moscow Healthcare Department. *Emergency Medical Care. The Journal Named After N.V. Sklifosovsky*. 2023; 12 (2): 333–337. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-333-337>. in Russian.

5. Majd P., Galkin P., Tayeh M., et al. Carotid cross-clamp intolerance during carotid endarterectomy in regional anesthesia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021; 29 (1): 66–72. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202129166-72>.
6. Vachev A.N., Prozhosha M.G., Dmitriev O.V. Choosing a drug for inducing controlled systemic arterial hypertension during carotid endarterectomy. *Clinical Physiology of Circulation*. 2020; 17 (2): 116–120. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2020-17-2-116-120>. in Russian.
7. Neymark M.I., Shmelev V.V., Titova Z.A., et al. Comparative evaluation of anesthesia methods used in reconstructive surgery on carotid arteries. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2020; 17 (5): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-15-24>. in Russian.
8. Hewson D.W., Mankoo A., Bath P.M., et al. The Role of Processed Electroencephalography in the Detection and Management of Acute Cerebral Ischemia: A Scoping Review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2026; 38 (1): 43–52. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000001018>.
9. Chiumiento C., Nicoletta G., Accarino G. Neuroprotection and haemodynamic stability: considerations for tailored anaesthesia in carotid endarterectomy. *European Journal of Anaesthesiology*. 2025; 42 (6): 569–570. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002163>.
10. Li R., Sidawy A., Nguyen B.N. Locoregional Versus General Anesthesia in Prolonged Carotid Endarterectomy: A Propensity Score-Matched Study from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database from 2011 to 2022. *Annals of Vascular Surgery*. 2025; 110 (Pt A): 353–364. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.09.053>.
11. El-Hajj V.G., Ghaith A.K., Gharios M., et al. General Versus Nongeneral Anesthesia for Carotid Endarterectomy: A Prospective Multicenter Registry-Based Study on 25 000 Patients. *Neurosurgery*. 2024; 95 (2): 365–371. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002887>.
12. Rerkasem A., Orrapin S., Howard D.P., et al. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021; 10 (10): CD000126. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000126.pub5>. in Russian.
13. Nurimanshin A.F., Bogdanov R.R., Kashaev M.Sh., et al. Retrospective analysis of anesthetic management and types of surgical interventions in patients with atherosclerotic lesions of carotid arteries. *Ural Medical Journal*. 2020; (7 (190)): 121–127. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.20>. in Russian.
14. Gyöngyösi Z., Belán I., Nagy E., et al. Incomplete circle of Willis as a risk factor for intraoperative ischemic events during carotid endarterectomies performed under regional anesthesia - A prospective case-series. *Translational Neuroscience*. 2023; 14 (1): 20220293. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0293>. in Russian.
15. Podgurskaya M.G., Khamroyev S.Sh., Kanshina D.S., et al. Combined intraoperative neuromonitoring during carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery. Journal Named After Academician A.V. Pokrovsky*. 2023; 29 (1): 34–41. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-34-41>. in Russian.
16. Gyöngyösi Z., Farkas O., Papp L., et al. The value of transcranial Doppler monitoring of cerebral blood flow changes during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia – A case series. *Translational Neuroscience*. 2022; 13 (1): 476–482. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0257>. in Russian.
17. Chamseddine H., Chahrour M., Shepard A., et al. Locoregional anesthesia is associated with decreased cardiac complications in symptomatic heart failure patients undergoing carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*. 2024; 80 (4): 1131–1138.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2024.06.002>.
18. Chamseddine H., Chahrour M., Aboul Hosn M., et al. In Patients with Heart Failure Undergoing Carotid Endarterectomy, Locoregional Anesthesia is Not Associated with Decreased Mortality, Stroke, or Myocardial Infarction Compared to General Anesthesia. *Annals of Vascular Surgery*. 2024; 106: 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.03.017>.
19. Kozlova K.A., Shmigelskiy A.V., Usachev D.Yu., et al. Choice of anesthesia for carotid endarterectomy: the problem of perioperative complication risk assessment and anesthetic management tactics in an elderly patient with a cardiac history. *Clinical Physiology of Circulation*. 2019; 16 (3): 228–234. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2019-16-3-228-234>. in Russian.
20. Kazantsev A.N., Korotkikh A.V., Unguryan V.M., et al. Update in carotid disease. *Current Problems in*

- Cardiology*. 2023; 48 (6): 101676. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101676>. in Russian.
21. Labanca R., Ursileo J.D., Fresilli S., et al. Clevidipine versus nitroglycerin for blood pressure control during carotid endarterectomy: a cohort study. *BMC Anesthesiology*. 2025 Dec. 15. <https://doi.org/10.1186/s12871-025-03543-8>.
 22. Silva V.A., D Gamas L., Pereira-Macedo J., et al. Hemodynamic Predictors And Changes During Carotid Endarterectomy Under Regional Anesthesia. *Portuguese journal of cardiac thoracic and vascular surgery*. 2025; 32 (1): 13–23. <https://doi.org/10.48729/pjctvs.502>.
 23. Çetinkaya D., Bozdoğan R.F., Şahin A., et al. Evaluation of the effect of carotid sinus blockade on hemodynamic stability in carotid surgery: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2025; 104 (4): e41353. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041353>. in Russian.
 24. Turhan Ö., Sivriköz N., Canbolat N., et al. Ultrasound-guided intermediate versus deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiology*. 2025; 25 (1): 581. <https://doi.org/10.1186/s12871-025-03460-w>. in Russian.
 25. Ratnayake A., Abeysundara A., Samarasinghe B., et al. Use of intermediate cervical plexus block in carotid endarterectomy -an alternative to deep cervical plexus block: a case series. *BMC Anesthesiology*. 2024; 24 (1): 288. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02674-8>.
 26. Padmanaban V., Caldwell C., Milne I., et al. Carotid endarterectomy using regional anesthesia: technique and considerations. *Frontiers in Surgery*. 2024; 11: 1421624. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1421624>.
 27. Seybold B., Gaier N., Ofenloch A., et al. Learnability of Ultrasound-Guided Locoregional Anesthesia for Carotid Endarterectomy. *Journal of clinical medicine*. 2024; 13 (24): 7557. <https://doi.org/10.3390/jcm13247557>.
 28. Vega Colón M., López González J.M., Jiménez Gómez B.M., et al. Prospective analysis on carotid endarterectomy: intermediate-deep ultrasound-guided cervical blockade versus general anesthesia. *Minerva Anestesiologica*. 2023; 89 (7-8): 636–642. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.22.16820-3>.
 29. Skrtic M., Lijovic L., Pazur I., et al. Hemodynamic Safety and Effect of Dexmedetomidine on Superficial Cervical Block Quality for Carotid Endarterectomy: A Prospective Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023; 37 (10): 2006–2011. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.06.009>.
 30. Tomashchuk D.I., Martynov D.V., Zhenilo V.M. Dexmedetomidine and propofol for sedation during carotid endarterectomy under regional anesthesia: which is better for the patient? (A study of patient satisfaction). *Vestnik Intensivnoy Terapii*. 2017; (4): 36–41. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-4-36-41>. in Russian.
 31. Gao J., Yang C., Ji Q., et al. Effect of remimazolam versus propofol for the induction of general anesthesia on cerebral blood flow and oxygen saturation in elderly patients undergoing carotid endarterectomy. *BMC Anesthesiology*. 2023; 23 (1): 153. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02095-z>.
 32. Kerndl H., Millian T.P., Gürtler K., et al. Measuring Stress Reduction in Patients Receiving Multimedia Entertainment During Vascular Surgery Under Regional Anesthesia: Protocol for a Randomized Controlled Study. *JMIR Research Protocols*. 2025; 14: e70597. <https://doi.org/10.2196/70597>.
 33. Duarte-Gamas L., Fragão-Marques M., Zlatanovic P., et al. The diagnostic accuracy of intraoperative near-infrared spectroscopy in carotid artery endarterectomy under general anesthesia: A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2025; 114 (1): 84–94. <https://doi.org/10.1177/14574969241282611>.
 34. Tomić Mahečić T., Malojčić B., Tonković D., et al. Near-Infrared Spectroscopy-Guided, Individualized Arterial Blood Pressure Management for Carotid Endarterectomy under General Anesthesia: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12 (15): 4885. <https://doi.org/10.3390/jcm12154885>.
 35. Alhaizaey A., Yousif M., Azazy A., et al. Prospective single-center study on the reliability of ipsilateral cerebral oximetry using near-infrared spectroscopy as a predictor for selective shunting during carotid endarterectomy. *Vascular*. 2024; 32 (6): 1304–1308. <https://doi.org/10.1177/17085381231214596>.
 36. Lindberg M., Gillgren P., Gunnarsson K., et al. Near Infrared Spectroscopy Versus Stump Pressure in Detecting Cerebral Ischemia During Carotid Endarterectomy: A Prospective Multicenter Observational

- Study. *Annals of Vascular Surgery*. 2025; 123: 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2025.10.016>.
37. Duarte-Gamas L., Pereira-Neves A., Sousa J., et al. The Diagnostic Accuracy of Intra-Operative Near Infrared Spectroscopy in Carotid Artery Endarterectomy Under Regional Anaesthesia: Systematic Review and Meta-Analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2021; 62 (4): 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.05.042>.
38. Wang B., Li S., Wang C., et al. Effect of sevoflurane post-conditioning on postoperative cognitive function in carotid endarterectomy patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Front Med Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2025; 12: 1716370. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1716370>.
39. Yang F., Du Y., Yuan C., et al. Effect of ultrasound-guided stellate ganglion block on cerebral oxygen metabolism and S100B protein during carotid endarterectomy. *American Journal of Translational Research*. 2024; 16 (3): 1018–1028. <https://doi.org/10.62347/RXRN7802>.
40. Dahi M., Moshari M., Dabir S., et al. Effect of Vitamin C Infusion on Cerebral Oximetry During General Anesthesia for Carotid Endarterectomy in Diabetic Patients. *Anesthesia and Pain Medicine*. 2023; 13 (1): e134000. <https://doi.org/10.5812/aapm-134000>.

Информация об авторах:

1. **Казанцев Антон Николаевич**, хирург, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1115-609X, SPIN: 8396-1845.

Author information:

1. **Kazantsev A.N.**, surgeon, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1115-609X, SPIN: 8396-1845.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_118

УДК: 616-006.6-008.6

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия;

3.3.3. – Патологическая физиология.

Каюкова Е.В., Болотов Э.С., Фефелова Е.В.

**РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В ИНИЦИАЦИИ И ПРОГРЕССИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ****ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Цель исследования: обобщение современных данных о катаболизме триптофана, патофизиологических механизмах участия триптофана и его ферментов, метаболитов в опухолевой инициации и прогрессии.

Материалы и методы. Нами проведен поиск научных статей в системах PubMed, eLIBRARY, Google Scholar за период 2020–2025 годы по ключевым словам на русском и английском языках: «метаболизм триптофана», «кинурениновый путь», «серотониновый путь», «индольный путь», «IDO1», «TDO2», «иммуносупрессия», «канцерогенез», «рак».

Критерии включения: публикации, содержащие сведения о метаболических, молекулярных, клеточных механизмах участия триптофана и его метаболитов в инициации и опухолевой прогрессии, а также клинические исследования, изучающие предиктивное и прогностическое значение изучаемых веществ в онкологии. **Критерии исключения:** статьи на языках, отличных от английского и русского, отчеты, протоколы исследований, дубликаты и исследования с неполными данными. Проанализировано 37 источников литературы, из них 3 отечественных, с давностью публикации менее 5 лет.

Результаты. Нарушение обмена триптофана признаётся одной из характерных биохимических особенностей опухолевых клеток. Обобщены современные данные о путях катаболизма этой аминокислоты и механизмах, через которые триптофан и его метаболиты участвуют в инициации и прогрессировании злокачественных новообразований. Особое внимание уделено гиперактивации кинуренинового пути под контролем ферментов IDO1 и TDO2, приводящей к иммуносупрессии, хроническому воспалению и стимуляции метастазирования. Проанализированы изменения метаболизма серотонинового и индольного путей при неоплазиях и их влияние на опухолевую прогрессию.

Заключение. При анализе литературы установлена патогенетическая роль нарушений метаболизма триптофана в процессах опухолевой прогрессии и иммунного ускользания. Изучение ферментативных звеньев кинуренинового каскада обосновывает целесообразность создания новых схем лечения, направленных на ингибирование активности IDO1 и TDO2 в онкологической практике.

Ключевые слова: метаболизм триптофана, кинурениновый путь, серотониновый путь, индольный путь, IDO1, TDO2, иммуносупрессия, канцерогенез, рак

Kayukova E.V., Bolotov E.S., Fefelova E.V.

**THE ROLE OF TRYPTOPHAN METABOLISM DYSREGULATION IN THE INITIATION AND
PROGRESSION OF MALIGNANT NEOPLASMS****Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000**

Aim. To summarize current data on tryptophan catabolism and the pathophysiological mechanisms involving tryptophan, its enzymes, and metabolites in tumor initiation and progression.

Materials and methods. A comprehensive search for scientific articles published between 2020 and 2026 was conducted using PubMed, eLIBRARY, and Google Scholar databases. The search used keywords in both Russian and English: «tryptophan metabolism», «kynurenine pathway», «serotonin pathway», «indole

pathway», «IDO1», «TDO2», «immunosuppression», «carcinogenesis», «cancer». Inclusion criteria: publications containing data on metabolic, molecular and cellular mechanisms of tryptophan and its metabolites in cancer initiation and progression, as well as clinical studies evaluating the predictive and prognostic value of these substances in oncology. Exclusion criteria: articles in languages other than english and russian, reports, study protocols, duplicates and studies with incomplete data. A total of 37 sources were analyzed, including 3 russian publications, all published within the last 5 years.

Results. *Tryptophan metabolic reprogramming is recognized as a hallmark biochemical feature of tumor cells. This review synthesizes current findings on the catabolic pathways of this amino acid and the mechanisms by which tryptophan and its metabolites contribute to the initiation and progression of malignant neoplasms. Particular emphasis is placed on the hyperactivation of the kynurenine pathway mediated by the enzymes IDO1 and TDO2, which leads to immunosuppression, chronic inflammation, and the stimulation of metastasis. Furthermore, the dysregulation of the serotonin and indole pathways and their subsequent impact on carcinogenesis and progression are addressed.*

Conclusion. *The literature analysis highlights the critical pathogenetic role of tryptophan metabolism disorders in tumor progression and immune evasion. Investigating the enzymatic components of the kynurenine cascade provides a strong rationale for developing novel therapeutic strategies aimed at inhibiting IDO1 and TDO2 activity in oncological practice.*

Keywords: *tryptophan metabolism, kynurenine pathway, serotonin pathway, indole pathway, IDO1, TDO2, immunosuppression, carcinogenesis, cancer*

Актуальность. Накоплено большое количество фундаментальных знаний о биологии и патологии гомеостатических процессов, таких как метаболизм аминокислот, иммунный ответ и канцерогенез, а также их взаимодействия. Одним из ключевых драйверов является нарушение обмена триптофана (ТРИ). Эндогенные метаболиты ТРИ регулируют функцию клеток иммунной системы и эпителиоцитов за счет активации арилуглеводородного рецептора (AHR). Атипичный метаболизм ТРИ является биохимической особенностью ряда опухолей (глиома, меланома, лимфома, рак желудка, толстого кишечника, молочной железы и легких), что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к химио-, иммунотерапии [1].

Метаболизм ТРИ при отсутствии патологии.

Экзогенными источниками ТРИ являются курица, яйца, сыр, рыба и тыквенные семечки, продукты из соевого белка. Биодоступность ТРИ в органах, включая мозг, сердце и мышцы, определяется работой белков транспортеров, таких как SLC1A5, SLC7A5, SLC6A14, обеспечивающих транспорт и проникновение ТРИ в клетку органов и тканей. Непосредственный метаболизм ТРИ осуществляется 3-мя путями.

Основным из них является кинурениновый путь (КП) метаболизма ТРИ, через который осуществляется катаболизм 95% всего поступающего ТРИ. Регуляция КП происходит за счет действия ферментов индоламин-2,3-диоксигеназа-1 и -2 (IDO1 и IDO2), триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO) (рисунок 1). Основные метаболиты КП: 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантраниловая кислота, N-формилкинуренин, ксантуреновая, кинуреновая, антраниловая, хинолиновая и пиколиновая кислоты. Указанные метаболиты являются регуляторами активности клеток иммунной системы. Другим продуктом КП является никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺), жизненно важный для клеточного гомеостаза [2].

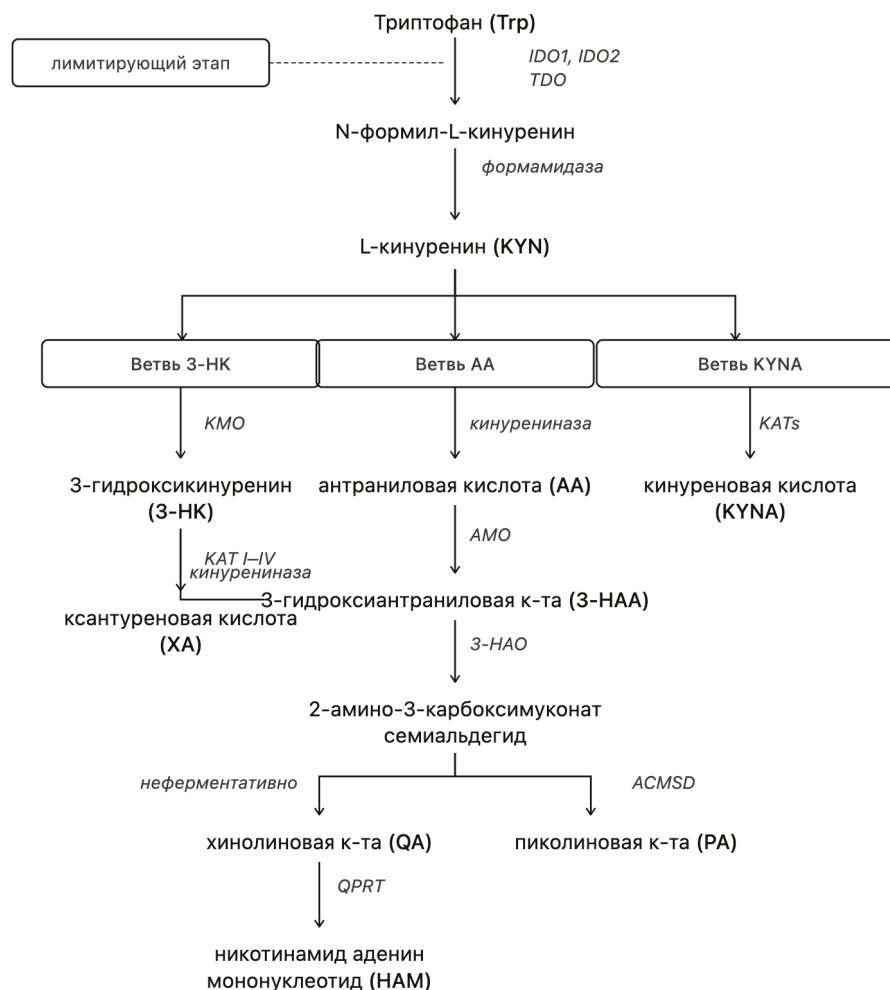


Рисунок 1. Схема КП метаболизма ТРИ [3]

Примечание. 3-НК branch – путь 3-гидроксикинуруенина; AA branch – путь анраниловой кислоты; KYNA branch – путь кинуруенина; ACMSD – аминокарбоксимуконат-семиальдегид-декарбоксилаза; AMO – анранилат-3-монооксигеназа; 3-НАО – 3-гидроксианранилат-3,4-диоксигеназа; IDO1 и IDO2 – индоламин-2,3-диоксигеназа-1 и -2; KATs – кинурининаминотрансферазы; KMO – кинуруенинмонооксигеназа; TDO – триптофан-2,3-диоксигеназа).

Минорная часть ТРИ (1-2%) используется в метаболизме серотонинового пути (СП). Основные метаболиты СП: 5-гидроксииндолеуксусная кислота и 5-гидрокситриптамин (5-НТ), серотонин, мелатонин (рисунок 2). Регуляторы СП: транспортер 5-НТ, рецептор 5-НТ, триптофангидроксилаза и моноаминооксидаза. 5-НТ играет важную роль в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых функций (например, вазоконстрикции) и активности иммунных клеток. Серотонин действует как нейромедиатор, регулируя настроение, сон, аппетит, а мелатонин помогает поддерживать циркадные ритмы и обладает антиоксидантным эффектом [4].

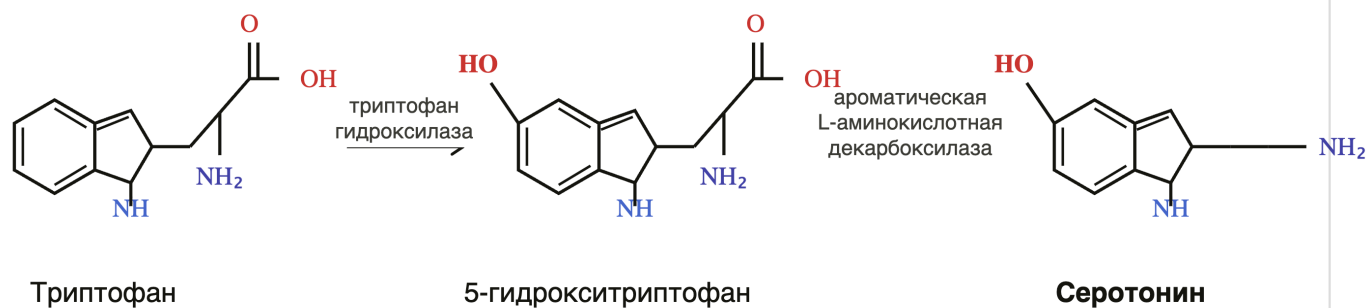


Рисунок 2. Схема СП метаболизма ТРИ [5]

Около 3% ТРИ, который не всосался в кишечнике, вовлекается в индольный путь (ИП). В кишечнике ТРИ под действием ферментов кишечной микрофлоры метаболизируется в индол и его производные, включая индол-3-пропионовую кислоту, индол-3-альдегид, индол-3-карбоксальдегид и индол-3-ацетальдегид (рисунок 3). Кишечные метаболиты ТРИ взаимодействуют с АНР, регулирующий гены, участвующие в поддержании целостности кишечного барьера (секреция муцина, дифференцировка бокаловидных клеток, продукция IL-22 и антимикробных пептидов), модуляции дифференцировки иммунных клеток (стимуляция Treg, Th22-клеток; подавление Th17; индукция IL-10 в макрофагах и дендритных клетках) и стимулирования противовоспалительных реакций (ингибирование NF-κB, снижение синтеза провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-6) [6].

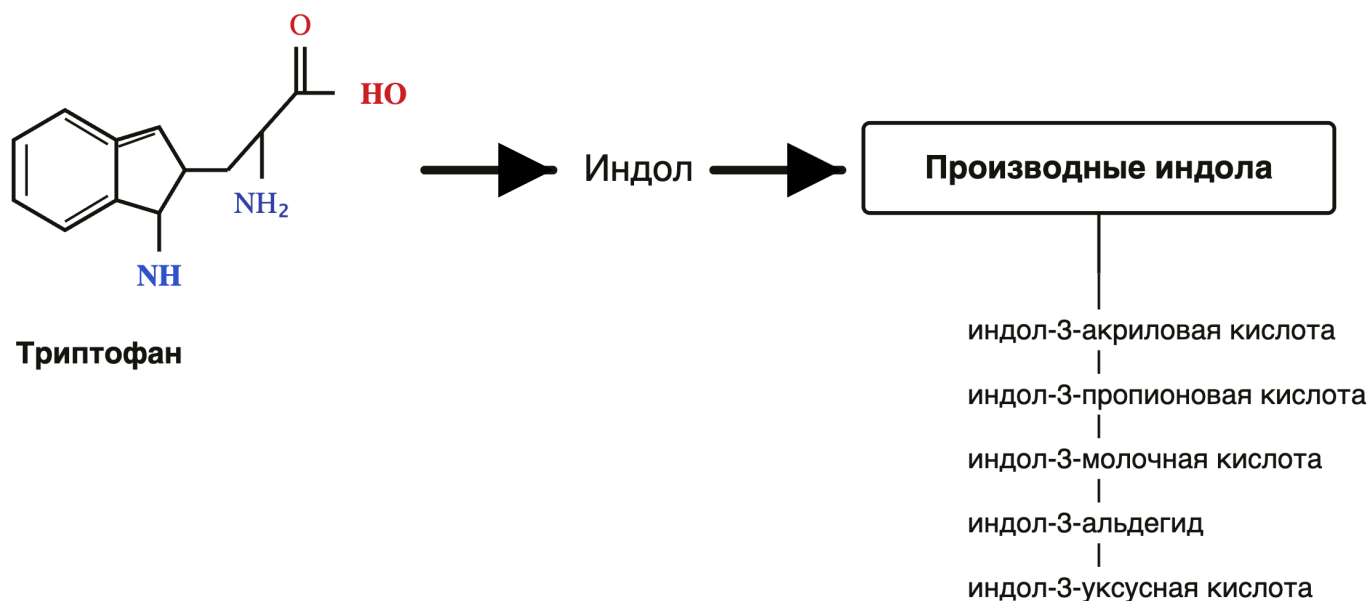


Рисунок 3. Схема ИП метаболизма ТРИ [7]

Как видно из представленных данных, в норме пути метаболизма ТРИ четко сбалансированы, что является одним из звеньев поддержания гомеостаза. Канцерогенез ассоциирован с атипичным метаболизмом ТРИ, необходимым для инициации и регуляции основных звеньев малигнизации и опухолевой прогрессии. На сегодняшний день данные об этих метаболических сдвигах остаются разрозненными, поэтому их систематизация крайне важна для поиска новых подходов в клинической онкологии и патофизиологии канцерогенеза.

Цель исследования – обобщение современных данных о катаболизме ТРИ, патофизиологических механизмах участия ТРИ и его метаболитов в канцерогенезе

Материалы и методы.

Нами проведен поиск научных статей в системах PubMed, eLIBRARY, Google Scholar за период 2020–2026 годы по ключевым словам, на русском и английском языках: «метаболизм триптофана», «кинуриновый путь», «серотониновый путь», «индольный путь», «IDO1», «IDO2»,

«иммуносупрессия», «канцерогенез», «рак».

Критерии включения: публикации, содержащие сведения о метаболических, молекулярных, клеточных механизмах участия ТРИ и его метаболитов в инициации и опухолевой прогрессии, а также клинические исследования, изучающие предиктивное и прогностическое значение изучаемых веществ в онкологии.

Критерии исключения: статьи на неанглоязычных и не на русском языке, отчеты, протоколы исследований, дубликаты и исследования с неполными данными. Проанализировано 37 источников литературы, из них 3 отечественных, с давностью публикации менее 5 лет.

Результаты исследования.

Атипичный метаболизм ТРИ.

Атипичный метаболизм ТРИ, связанный с накоплением промежуточных и конечных продуктов его деградации, ассоциирован с окислительным стрессом, развитием хронического воспаления, эпителиально-мезенхимальным переходом, иммунной супрессией. Перечисленные патофизиологические процессы являются базовыми для формирования опухоли, ее персистенции и метастазирования [2, 6]. На сегодняшний день накоплены данные, демонстрирующие, что оценка пула метаболитов ТРИ и их соотношения может служить надежным инструментом для постановки диагноза и прогнозирования течения болезни. Так, Златник Е.Ю. и соавт. предлагают использовать выявление метаболитов ТРИ в кале и сыворотке больных немелкоклеточным раком легкого в качестве прогностических маркеров чувствительности к иммунотерапии антиPD-1 / PD-L1 ингибиторами [7]. Botticelli A. и соавт. рассматривают высокое соотношение сывороточных величин кинуренин / триптофан (КИН / ТРИ) до начала лечения у больных раком легкого, раком головы и шеи, раком почки в качестве маркеров неблагоприятного прогноза и резистентности к иммунотерапии. На молекулярном уровне это является отражением одного из иммунометаболических механизмов первичной иммунной резистентности. Так, при значении соотношения величин КИН / ТРИ в сыворотке крови более 0,06, наблюдался высокий риск развития раннего прогрессирования в течение 3 месяцев на фоне лечения ниволумабом [8]. Yan J. и соавт. предлагают использовать уровень ТРИ в качестве неблагоприятного прогностического биомаркера течения злокачественных новообразований [1]. При этом клинический интерес к метаболитам ТРИ не ограничивается оценкой прогноза. Исследователи все чаще обращают внимание на их потенциал в первичной диагностике. Zhao Y. и соавт. сообщают о возможности использования сывороточного уровня ТРИ как чувствительного диагностического маркера для выявления раннего рака поджелудочной железы и предраковых заболеваний этого органа [9]. Природа наблюдаемых клинических закономерностей кроется на молекулярном уровне. Рассмотрим ключевые механизмы, запускающие и поддерживающие этот aberrантный катаболизм ТРИ непосредственно в ткани опухоли.

Механизмы, лежащие в основе атипичного метаболизма ТРИ в опухолевой клетке.

1. Гиперэкспрессия ферментов. Известно физиологическое отличие экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме ТРИ в различных органах. Большинство ферментов КП высоко экспрессируются в печени, почках и яичниках, что указывает на значимую степень метаболизма ТРИ в этих органах. Минимальный уровень экспрессии указанных ферментов выявлен в поджелудочной железе. В толстой кишке и головном мозге зарегистрирована высокая экспрессия ферментов СП метаболизма ТРИ [10, 11]. В условиях канцерогенеза зарегистрирована гиперэкспрессия ферментов КП, в частности IDO1 и TDO2 в опухолевых клетках. Данный факт установлен при раке поджелудочной железы, молочной железы, пищевода, печени, толстой кишки, глиомах, меланоме [12–16]. Гиперэкспрессия IDO1 и TDO2 при некоторых видах рака рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза, ассоциирована со снижением инфильтрации опухоли лимфоцитами, метастатическим поражением лимфоузлов, распространенной стадией опухолевого процесса, возникновением рецидива заболевания и неблагоприятным прогнозом [16]. Следует отметить, что неблагоприятное прогностическое значение гиперэкспрессии ферментов метаболизма ТРИ свойственно саркомам и меланоме, что указывает на опухолевоспецифические особенности его

катаболизма [11]. Важно подчеркнуть, что экспрессия других ферментов КП (КМО, 3-НАО и АСМДС) в опухолевой ткани снижена, что обусловлено необходимостью образования более активных метаболитов ТРИ, участвующих в канцерогенезе [16]. При раке яичников метаболическое перепрограммирование катаболизма ТРИ связано с NAD⁺, что ассоциировано с иммунной супрессией и метастазированием [17]. Усиление КП в опухолевых клетках происходит не изолированно, а за счёт перераспределения субстрата между путями метаболизма ТРИ. Во многих видах изученных злокачественных опухолей экспрессия ферментов СП метаболизма ТРИ снижена, что указывает на снижение активности этого пути и увеличение доступности ТРИ для КП в опухолевых клетках [16, 18]. Но функциональный спад активности СП отнюдь не исключает его из процессов канцерогенеза. Даже на фоне этого серотониновые рецепторы сохраняют свою активность и важны для ангиогенеза, функционируют как митогенные и антиапоптотические сигналы, способствуя росту опухоли [4]. С изменениями КП и СП в патогенез ряда заболеваний вовлечён и атипичный ИП метаболизма ТРИ, являющийся основой для возникновения таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, рак толстого кишечника, почки, поджелудочной железы, шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. [19-22]. Источником индольных производных могут выступать сами злокачественные клетки за счёт гиперэкспрессии фермента IL4I1, что характерно для немелкоклеточного рака легкого, глиом и рака носоглотки. Накапливаясь в микроокружении новообразования, данный фермент не только подавляет локальный иммунитет, но и повышает пластичность опухолевых клеток, тем самым стимулируя процессы метастазирования [18]. Изменения ИП метаболизма ТРИ обусловлены не только ферментативной активностью самих опухолевых клеток, но и состоянием кишечной микрофлоры. Одним из механизмов, лежащих в основе увеличения пула кишечных ферментов, участвующих в метаболизме ТРИ, является дисбиоз кишечника [23]. Известны типы бактерий и их ферментов, усиливающие ИП деградации ТРИ и его метаболитов. Индол продуцируется *Enterobacter aerogenes*, *Clostridium* (Cl.) *limosum*, Cl. *tetani*, Cl. *lentoputrescens*, Cl. *bifermentans*, Cl. *melanomenatum*, *Bacteroides* (B.) *ovatus*, B. *thetaiotaomicron*, *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli* под действием фермента триптофаназа. ИАльд – под действием фермента минотрансфераза *Lactobacillus* (L.) *reuteri*, L. *johnsonii*, L. *murinus*, L. *Acidophilus*. ИПА – Cl. *botulinum*, Cl. *Caloritolerans*, Cl. *paraputrificum*, Cl. *sporogenes*. Cl. *cadaveris*, палочка Раушбранда, *Peptostreptococcus* (P.) *anaerobius*, P. *russelli*, P. *Stomatis* – под действием ферментов пируватферредоксин оксидоредуктаза и фениллататдегидратаза [23]. Нарушение активации АНР, вызванное недостаточным метаболизмом пищевого ТРИ кишечными бактериями, считается причиной хронического воспаления тканей и аутоиммунных заболеваний [22]. Опухоль использует как собственные ферменты (IL4I1), так и продукты дисбиоза микробиоты для перестройки метаболизма ТРИ. Но работа этих каскадов напрямую лимитирована доступностью самой аминокислоты. Именно гиперэкспрессия мембранных белков-транспортёров снимает это ограничение, превращая доставку триптофана в самостоятельный механизм прогрессии опухоли.

2. Высокое содержание мембранных переносчиков SLC1A5 и SLC7A5 зарегистрировано во многих типах неопластических тканей и достоверно коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом. В частности, при раке лёгкого, почки, кожи и молочной железы [12, 13, 24]. Наиболее интенсивная экспрессия транспортёра SLC6A14 характерна для клеток рака поджелудочной железы, шейки матки и толстой кишки; у пациентов с карциномой поджелудочной железы этот маркер выступает независимым предиктором короткой общей выживаемости [12]. Патофизиологический смысл такой гиперэкспрессии заключается в формировании эффекта «метаболического обкрадывания». SLC1A5 обеспечивает захват глутамин, который затем используется SLC7A5 в качестве субстрата для обменного транспорта: глутамин экспортируется из клетки в обмен на поступление крупных нейтральных аминокислот, включая ТРИ. В свою очередь, SLC6A14 (в отличие от транспортёров-обменников) обеспечивает практически односторонний концентрирующий захват субстратов. [1, 2, 12]. В результате совместной работы этих переносчиков пул ТРИ в микроокружении опухоли стремительно истощается. Это запускает двойной патофизиологический механизм: опухоль бесперебойно снабжается субстратом для гиперактивного КП, тогда как

«голодающие» Т-лимфоциты теряют эффекторную активность, а локальный иммунный баланс смещается в пользу иммуносупрессивных Foxp3⁺ Treg-клеток [23]. Формирование подобной иммуносупрессивной среды и выраженность "метаболического обкрадывания" зависят не только от автономных молекулярных процессов в самой опухоли. Существенный вклад в патогенез вносит системное влияние факторов внешней среды на организм пациента.

3. Влияние экзогенных факторов. Алиментарный дефицит ТРИ ассоциирован с изменением состава микробиоты тонкого кишечника. Это вызывает транскрипционные сдвиги в генах иммунного ответа, непосредственно влияя на пул регуляторных Т-лимфоцитов [25]. Физическая активность (а именно аэробные тренировки) снижает уровень КИН в крови и центральной нервной системе, параллельно повышая содержание КА. Подобный сдвиг оказывает выраженный антидепрессивный эффект и способствует уменьшению локального воспаления [26, 27]. Глюкокортикоиды (в частности, дексаметазон) стимулируют фермент TDO, тем самым способствуя пролиферации и миграции клеток меланомы линии SK-Mel-28 [13]. Курение ассоциировано с повышением экспрессии IDO1 посредством активации транскрипционного фактора c-Jun. Это дополнительно усиливает кинурениновый путь (КП) метаболизма ТРИ, опосредуя воспаление, иммуносупрессию и канцерогенез [28]. Хронический стресс потенцирует КП метаболизма ТРИ в головном мозге, а также изменяет индольный путь (ИП) деградации триптофана в кишечнике, провоцируя развитие дисбиоза [29].

Следствием метаболических перестроек как опухолевых клеток и микроокружения, так и системных экзогенных воздействий, становится накопление продуктов деградации ТРИ в строме опухоли. Достигая критических концентраций, данные метаболиты переходят в разряд активных сигнальных молекул, способных напрямую управлять прогрессией злокачественного новообразования.

Роль метаболитов и ферментов КП в канцерогенезе.

В основе влияния метаболитов КП на прогрессию опухоли лежит активация широкого спектра сигнальных каскадов, определяющих злокачественный потенциал опухолевых клеток. В частности, вовлечение путей ERK, PI3K и Wnt/ β -катенин инициирует программу эпителиально-мезенхимального перехода, что стимулирует миграционную активность клеток и поддерживает их жизнеспособность в условиях диссеминации. Роль ключевых медиаторов в этих процессах отводится молекулам p53, BIN1, AHR, COX-2, а также структурным компонентам матрикса, таким как COL12A1 [30, 31]. Параллельно со стимуляцией инвазии эти же сигнальные каскады грубо вмешиваются в процессы клеточного деления. Влияние этих метаболитов на уровни циклина D1, Axin2, p53 и p27 позволяет злокачественным клеткам успешно уклоняться от апоптоза и безостановочно пролиферировать даже на фоне выраженного метаболического стресса [32].

Отдельным, но не менее значимым вектором патогенеза становится формирование иммуносупрессивного микроокружения по следующим уже известным механизмам:

- развитие анергии Т-лимфоцитов и индукция их апоптоза, опосредованная дендритными клетками и активацией сенсора аминокислотного голодания – киназы GCN2 [33];
- активное привлечение в опухолевую ткань миелоидных супрессорных клеток, блокирующих противоопухолевый иммунный ответ [17, 34];
- специфическая посттрансляционная модификация гистонов, которая модулирует экспрессию белка PD1, обеспечивает «ускользание» опухоли от иммунного надзора [35].

Важно понимать, что подобная иммуносупрессия развивается неизолированно, а на фоне выраженной метаболической перестройки. Высокие концентрации продуктов деградации ТРИ провоцируют локальный окислительный стресс, вызывая повреждение ДНК, органелл и очаговый некроз самой опухолевой ткани. Однако такая альтерация не приводит к гибели новообразования: зона некроза становится мощным источником для выброса факторов хронического воспаления, работающих на поддержание компенсаторного роста [17]. Такое воспаление, протекающее в условиях искусственно подавленного иммунного ответа, создает базу для неоангиогенеза. Под прямым действием продуктов деградации ТРИ меняется профиль экспрессии микроРНК (в частности, miR-153). Это запускает активную перестройку сосудистой сети, что решает сразу две задачи: опухоль

восстанавливает свою трофику после эпизодов некроза и формирует полноценные условия для гематогенного метастазирования [31].

Описанный сценарий тканевой деструкции и неоангиогенеза разворачивается преимущественно при КП. Однако не следует сбрасывать со счетов и альтернативную ветвь метаболизма ТРИ, которая действует с ним в синергии.

Роль метаболитов и ферментов СП в канцерогенезе.

Общая активность СП в злокачественных клетках зачастую снижена, его дериваты и активные рецепторы выступают мощными стимуляторами опухолевой прогрессии. В частности, метаболиты СП способны целенаправленно перепрограммировать микроокружение, модулируя функцию инфильтрирующих опухоль макрофагов. Локально повышая экспрессию матриксной металлопротеиназы 12, они создают дополнительный стимул для неоангиогенеза, органично дополняя сосудистые эффекты кинуренинов [10]. Параллельно с ремоделированием тканевого матрикса производные серотонина обеспечивают выживаемость самой опухоли. Они напрямую ингибируют ферроптоз, защищая клетки от гибели в условиях окислительного стресса [34], а также активируют ядерный фактор NF-κB, что суммарно гарантирует поддержание высокой скорости пролиферации и клеточной миграции [10]. Логичным завершением этой инвазивной активности становится запуск сигнальной оси Axin1/β-catenin и гиперэкспрессия матриксной металлопротеиназы 7, что служит одним из главных драйверов последующего диссеминирования и метастазирования [10, 36].

Роль метаболитов и ферментов ИП в канцерогенезе.

В отличие от КП и СП, выступающих однозначными стимуляторами злокачественного роста, третья ветвь обмена триптофана ИП демонстрирует выраженную двойственность. Биологические свойства его метаболитов парадоксальны и строго зависят от гистогенеза опухоли и тканевого контекста. Так, в толстой кишке производные индола выполняют протективную функцию, стабилизируя локальный гомеостаз. Они оказывают выраженное противовоспалительное, противоопухолевое и антиоксидантное действие. Этот защитный эффект реализуется через активацию AHR и направленную модуляцию ядерного фактора NF-κB, что суммарно приводит к подавлению генов, ассоциированных с окислительным стрессом [10, 33]. В микроокружении карциномы поджелудочной железы индол выступает уже как мощный фактор иммуносупрессии, напрямую способствуя прогрессии новообразования [36, 37]. Более того, на фоне системного кишечного дисбиоза метаболиты ИП вступают в патологическую синергию с другими ветвями обмена: они реактивно усиливают КП деградации ТРИ и сформировывают порочный круг стимуляции опухолевого роста [31, 32, 37].

Как видно из представленного многообразия механизмов, метаболизм ТРИ в условиях канцерогенеза представляет собой не набор изолированных реакций, а сложную, самоподдерживающуюся сеть. Опухоль перестраивает работу мембранных транспортеров и все три ветви деградации ТРИ (КП, СП и ИП), приводя к собственному выживанию и системной иммуносупрессии. Для систематизации всей совокупности проанализированных данных – от молекулярных внутриклеточных сдвигов до влияния системного дисбиоза кишечника – нами разработана комплексная патогенетическая схема участия ТРИ и его метаболитов в канцерогенезе (рисунок 4).

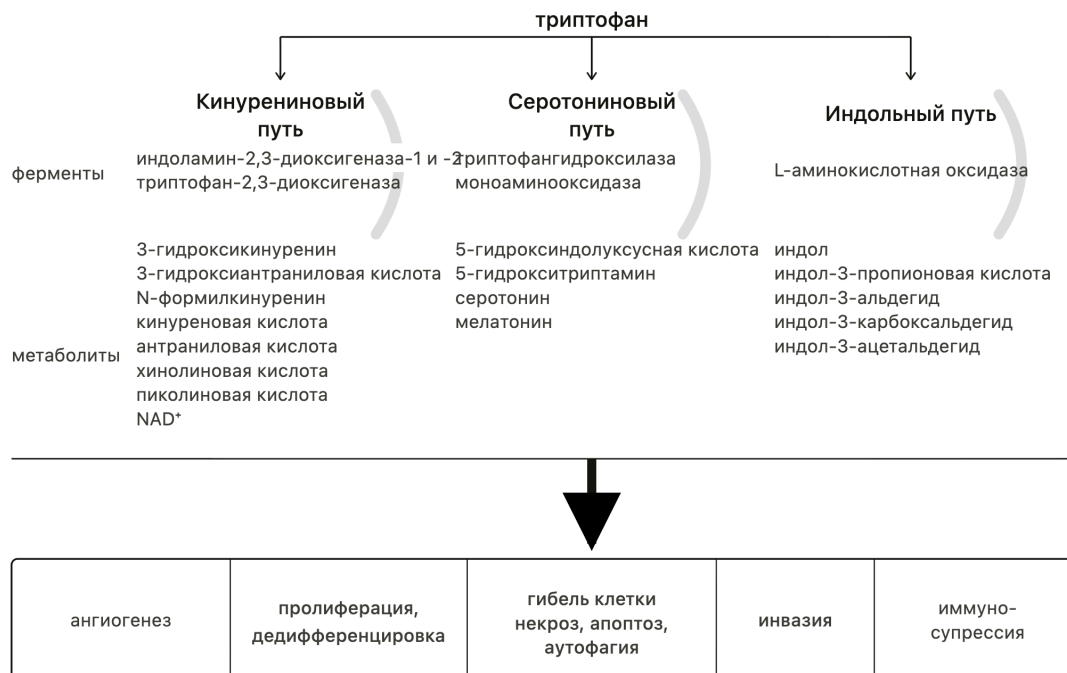


Рисунок 4. Роль триптофана и его метаболитов в канцерогенезе

Заключение.

Проведенный анализ современных данных показал, что КП метаболизма ТРИ является мощным иммунорегуляторным механизмом, который потенцирует опухолевую прогрессию. Сверхэкспрессия ключевых ферментов КП и накопления иммуносупрессивных метаболитов опухолевые клетки создают в своем микроокружении метаболическую и сигнальную среду, что обеспечивает долгосрочное перепрограммирование иммунного ландшафта. Повышенная активность КП метаболизма ТРИ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, агрессивным течением, метастазированием и резистентностью к стандартной и иммуноонкологической терапии при целом спектре онкологических заболеваний. СП катаболизма ТРИ в опухолевых клетках способствует прогрессии путем стимуляции пролиферации, эпителиально-мезенхимального перехода, инвазии, неоангиогенеза и подавления ферроптоза. Эти изменения коррелируют с сокращением общей и безрецидивной выживаемости, а также с резистентностью к стандартной терапии. ИП, реализуемый преимущественно кишечной микробиотой, при ряде опухолей зачастую становится малоактивным, что усиливает катаболизм ТРИ по КП. Таким образом, дисрегуляция метаболизма ТРИ является одним из механизмов канцерогенеза и лекарственной резистентности опухолей. Изучение механизмов таргетирования ферментов и метаболитов ТРИ является перспективным направлением для улучшения эффективности лечения злокачественных опухолей.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Каюкова Е.В. – 40% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи).

Болотов Э.С. – 40% (написание текста статьи, техническое редактирование, связь с редакцией).

Фефелова Е.В. – 20% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи).

Список литературы:

1. Yan J., Chen D., Ye Z., et al. Molecular mechanisms and therapeutic significance of tryptophan metabolism and signaling in cancer. *Mol Cancer*. 2024 Oct. 30. 23. 1. 241. DOI: 10.1186/s12943-024-02164-y.
2. Liu Z.Q., Ciudad M.T., McGaha T.L. New insights into tryptophan metabolism in cancer. *Trends in Cancer*. 2025 Jul. 11. 7. 629–641. DOI: 10.1016/j.trecan.2025.03.008.
3. Gáspár R., Halmi D., Demján V., et al. Kynurenine pathway metabolites as potential clinical biomarkers in coronary artery disease. *Front. Immunol.* 2022 Feb. 8. 12. 768560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768560.
4. Karmakar S., Lal G. Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. *Theranostics*. 2021 Mar. 11. 11. 5296–5312. DOI: 10.7150/thno.55986.
5. Holeček M. Serotonin, kynurenine, and indole pathways of tryptophan metabolism in humans in health and disease. *Nutrients*. 2026 Feb. 6. 18. 3. 507. DOI: 10.3390/nu18030507.
6. Hezaveh K., Shinde R.S., Klötgen A., et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity. *Immunity*. 2022 Feb. 8. 55. 2. 324–340.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.006.
7. Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Новикова И.А., Максимов А.Ю., Шатова О.П. Метаболизм триптофана при различном эффекте иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1/PD-L1. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022. 9. 2. 89–96. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-89-96.
8. Asquino A., Cirillo A., Botticelli A., et al. Circulating CD137⁺Treg cells and LOX-1⁺PMN-MDSCs as biomarkers of immunotherapy resistance in (R/M) HNSCC patients. *J Exp Clin Cancer Res*. 2025 Dec. 3. 44. 1. 316. DOI: 10.1186/s13046-025-03574-6.
9. Zhao Y., Sun J., Li Y., et al. Tryptophan 2,3-dioxygenase 2 controls M2 macrophages polarization to promote esophageal squamous cell carcinoma progression via AKT/GSK3 β /IL-8 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B*. 2021 Sep. 11. 9. 2835–2849. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.03.009.
10. Cui Z., Wang D., Zhang Y., et al. Role of tryptophan metabolism in cancer. *Cancer Innov*. 2025 Dec. 4. 6. e70037. DOI: 10.1002/cai2.70037.
11. Badawy A.A. Tryptophan metabolism and disposition in cancer biology and immunotherapy. *Biosci Rep*. 2022 Nov. 30. 42. 11. BSR20221682. DOI: 10.1042/BSR20221682.
12. Lin Y.J., Wu Y.C., Liu Y.J., et al. Targeting SLC7A5 in lung squamous cell carcinoma: implications for cancer metabolism shift and boron neutron capture therapy resistance. *Oncogenesis*. 2025 Jul. 23. 14. 26. DOI: 10.1038/s41389-025-00568-z.
13. Cecchi M., Mannini A., Lapucci A., et al. Dexamethasone promotes a stem-like phenotype in human melanoma cells via tryptophan 2,3 dioxygenase. *Front Pharmacol*. 2022 Jun. 30. 13. 911019. DOI: 10.3389/fphar.2022.911019.
14. Zhang J., Guo Z., Xie Q., et al. Tryptophan hydroxylase 1 drives glioma progression by modulating the serotonin/L1CAM/NF- κ B signaling pathway. *BMC Cancer*. 2022 Apr. 26. 22. 457. DOI: 10.1186/s12885-022-09569-2.
15. Pham Q.T., Taniyama D., Akabane S., et al. Essential roles of TDO2 in gastric cancer: TDO2 is associated with cancer progression, patient survival, PD-L1 expression, and cancer stem cells. *Pathobiology*. 2023 Jan. 90. 1. 44–55. DOI: 10.1159/000523750.
16. Basson C., Serem J.C., Hlophe Y.N., Bipath P. The tryptophan-kynurenine pathway in immunomodulation and cancer metastasis. *Cancer Med*. 2023 Sep. 18. 18691–18701. DOI: 10.1002/cam4.6484.
17. Zeitler L., Murray P.J. IL4i1 and IDO1: oxidases that control a tryptophan metabolic nexus in cancer. *J Biol Chem*. 2023 Jun. 299. 6. 104827. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104827.
18. Yu L., Lu J., Du W. Tryptophan metabolism in digestive system tumors: unraveling the pathways and implications. *Cell Commun Signal*. 2024 Mar. 11. 22. 1. 174. DOI: 10.1186/s12964-024-01552-7.
19. Фефелова Е.В., Саклакова О.А., Максименя М.В., и соавт. Метаболиты кинуренинового пути обмена триптофана в развитии ангиопатий при сахарном диабете. *Забайкальский медицинский*

- вестник. 2023. 2. 173–189. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_173.
20. Wang S., van Schooten F.J., Jin H., Jonkers D., Godschalk R. The involvement of intestinal tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease identified by a meta-analysis of the transcriptome and a systematic review of the metabolome. *Nutrients*. 2023 Jul. 1. 15. 13. 2886. DOI: 10.3390/nu15132886.
 21. Фомин А.С., Сергеева С.П. Роль серотонинового пути метаболизма триптофана в развитии нейровоспаления при болезни Альцгеймера. *Проблемы геронауки*. 2023. 2. 80–87. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87.
 22. Seo S.K., Kwon B. Immune regulation through tryptophan metabolism. *Exp Mol Med*. 2023 Jul. 3. 55. 3. 1371–1379. DOI: 10.1038/s12276-023-01028-7.
 23. Gasaly N., de Vos P., Hermoso M.A. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: a focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2021 May 26. 12. 658354. DOI: 10.3389/fimmu.2021.658354.
 24. Xu H., Hu C., Wang Y., et al. Glutathione peroxidase 2 knockdown suppresses gastric cancer progression and metastasis via regulation of kynurenine metabolism. *Oncogene*. 2023 May 15. 42. 24. 1994–2006. DOI: 10.1038/s41388-023-02708-4.
 25. Rankin L.C., Kaiser K.A., de Los Santos-Alexis K., et al. Dietary tryptophan deficiency promotes gut ROR γ t⁺ Treg cells at the expense of Gata3⁺ Treg cells and alters commensal microbiota metabolism. *Cell Rep*. 2023 Mar. 28. 42. 3. 112135. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112135.
 26. Rangel M.V.d.S., Lopes K.G., Qin X., Borges J.P. Exercise-induced adaptations in the kynurenine pathway: implications for health and disease management. *Front Sports Act Living*. 2025 Mar. 6. 7. 1535152. DOI: 10.3389/fspor.2025.1535152.
 27. Yates B.A. Tryptophan metabolism, exercise and depression. *Nat Rev Endocrinol*. 2025 Apr. 21. 201. DOI: 10.1038/s41574-025-01090-3.
 28. Liang F., Wang G.Z., Wang Y., et al. Tobacco carcinogen induces tryptophan metabolism and immune suppression via induction of indoleamine 2,3-dioxygenase 1. *Sig Transduct Target Ther*. 2022 Sep. 7. 7. 311. DOI: 10.1038/s41392-022-01127-3.
 29. Su X., Gao Y., Yang R. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis. *Cells*. 2022 Aug. 3. 11. 15. 2296. DOI: 10.3390/cells11152296.
 30. Sun C., Li M., Zhang L., et al. IDO1 plays a tumor-promoting role via MDM2-mediated suppression of the p53 pathway in diffuse large B-cell lymphoma. *Cell Death Dis*. 2022 Jun. 23. 13. 572. DOI: 10.1038/s41419-022-05021-2.
 31. Lu Z., Zhang C., Zhang J., et al. The kynurenine pathway and indole pathway in tryptophan metabolism influence tumor progression. *Cancer Med*. 2025 Mar. 14. 6. e70703. DOI: 10.1002/cam4.70703.
 32. Qin R., Zhao C., Wang C.J., et al. Tryptophan potentiates CD8⁺ T cells against cancer cells by TRIP12 tryptophanylation and surface PD-1 downregulation. *J Immunother Cancer*. 2021 Jul. 29. 9. 7. e002840. DOI: 10.1136/jitc-2021-002840.
 33. Zhang Q., Zhao Q., Li T., et al. Lactobacillus plantarum-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity. *Cell Metab*. 2023 Jun. 6. 35. 943–960. e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.04.015.
 34. Liu D., Liang C.H., Huang B., et al. Tryptophan metabolism acts as a new anti-ferroptotic pathway to mediate tumor growth. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Jan. 10. 2204006. DOI: 10.1002/advs.202204006.
 35. Fong W., Li Q., Ji F., et al. Lactobacillus gallinarum-derived metabolites boost anti-PD1 efficacy in colorectal cancer by inhibiting regulatory T cells through modulating IDO1/kyn/AHR axis. *Gut*. 2023 Jan. 72. 2272–2285. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329543.
 36. Perez-Castro L., Garcia R., Venkateswaran N., et al. Tryptophan and its metabolites in normal physiology and cancer etiology. *FEBS J*. 2023 Jan. 290. 1. 7–27. DOI: 10.1111/febs.16245.
 37. Konopelski P., Mogilnicka I. Biological effects of indole-3-propionic acid, a gut microbiota-derived metabolite, and its precursor tryptophan in mammals' health and disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan. 22. 23. 3. 1222. DOI: 10.3390/ijms23031222.

References:

1. Yan J., Chen D., Ye Z., et al. Molecular mechanisms and therapeutic significance of tryptophan metabolism and signaling in cancer. *Mol Cancer*. 2024 Oct. 30. 23. 1. 241. DOI: 10.1186/s12943-024-02164-y.
2. Liu Z.Q., Ciudad M.T., McGaha T.L. New insights into tryptophan metabolism in cancer. *Trends in Cancer*. 2025 Jul. 11. 7. 629–641. DOI: 10.1016/j.trecan.2025.03.008.
3. Gáspár R., Halmi D., Demján V., et al. Kynurenine pathway metabolites as potential clinical biomarkers in coronary artery disease. *Front. Immunol.* 2022 Feb. 8. 12. 768560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768560.
4. Karmakar S., Lal G. Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. *Theranostics*. 2021 Mar 11. 11. 5296–5312. DOI: 10.7150/thno.55986.
5. Holeček M. Serotonin, kynurenine, and indole pathways of tryptophan metabolism in humans in health and disease. *Nutrients*. 2026 Feb. 6. 18. 3. 507. DOI: 10.3390/nu18030507.
6. Hezaveh K., Shinde R.S., Klötgen A., et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity. *Immunity*. 2022 Feb. 8. 55. 2. 324–340.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.006.
7. Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Novikova I.A., Maksimov A.Yu., Shatova O.P. Tryptophan metabolism during different responses to immunotherapy of non-small cell lung cancer with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2022. 9. 2. 89–96. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-89-96.
8. Asquino A., Cirillo A., Botticelli A., et al. Circulating CD137⁺Treg cells and LOX-1⁺PMN-MDSCs as biomarkers of immunotherapy resistance in (R/M) HNSCC patients. *J Exp Clin Cancer Res*. 2025 Dec. 3. 44. 1. 316. DOI: 10.1186/s13046-025-03574-6.
9. Zhao Y., Sun J., Li Y., et al. Tryptophan 2,3-dioxygenase 2 controls M2 macrophages polarization to promote esophageal squamous cell carcinoma progression via AKT/GSK3 β /IL-8 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B*. 2021 Sep. 11. 9. 2835–2849. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.03.009.
10. Cui Z., Wang D., Zhang Y., et al. Role of tryptophan metabolism in cancer. *Cancer Innov*. 2025 Dec. 4. 6. e70037. DOI: 10.1002/cai2.70037.
11. Badawy A.A. Tryptophan metabolism and disposition in cancer biology and immunotherapy. *Biosci Rep*. 2022 Nov. 30. 42. 11. BSR20221682. DOI: 10.1042/BSR20221682.
12. Lin Y.J., Wu Y.C., Liu Y.J., et al. Targeting SLC7A5 in lung squamous cell carcinoma: implications for cancer metabolism shift and boron neutron capture therapy resistance. *Oncogenesis*. 2025 Jul. 23. 14. 26. DOI: 10.1038/s41389-025-00568-z.
13. Cecchi M., Mannini A., Lapucci A., et al. Dexamethasone promotes a stem-like phenotype in human melanoma cells via tryptophan 2,3 dioxygenase. *Front Pharmacol*. 2022 Jun. 30. 13. 911019. DOI: 10.3389/fphar.2022.911019.
14. Zhang J., Guo Z., Xie Q., et al. Tryptophan hydroxylase 1 drives glioma progression by modulating the serotonin/L1CAM/NF- κ B signaling pathway. *BMC Cancer*. 2022 Apr. 26. 22. 457. DOI: 10.1186/s12885-022-09569-2.
15. Pham Q.T., Taniyama D., Akabane S., et al. Essential roles of TDO2 in gastric cancer: TDO2 is associated with cancer progression, patient survival, PD-L1 expression, and cancer stem cells. *Pathobiology*. 2023 Jan. 90. 1. 44–55. DOI: 10.1159/000523750.
16. Basson C., Serem J.C., Hlophe Y.N., Bipath P. The tryptophan-kynurenine pathway in immunomodulation and cancer metastasis. *Cancer Med*. 2023 Sep. 18. 12 (18). 18691–18701. DOI: 10.1002/cam4.6484.
17. Zeitler L., Murray P.J. IL4i1 and IDO1: oxidases that control a tryptophan metabolic nexus in cancer. *J Biol Chem*. 2023 Jun. 299. 6. 104827. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104827.
18. Yu L., Lu J., Du W. Tryptophan metabolism in digestive system tumors: unraveling the pathways and implications. *Cell Commun Signal*. 2024 Mar. 11. 22. 1. 174. DOI: 10.1186/s12964-024-01552-7.
19. Fefelova E.V., Saklakova O.A., Maksimenya M.V., et al. Metabolites of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in the development of angiopathies in diabetes mellitus. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2023. 2. 173–189. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_173.

20. Wang S., van Schooten F.J., Jin H., Jonkers D., Godschalk R. The involvement of intestinal tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease identified by a meta-analysis of the transcriptome and a systematic review of the metabolome. *Nutrients*. 2023 Jul. 1. 15. 13. 2886. DOI: 10.3390/nu15132886.
21. Fomin A.S., Sergeeva S.P. The role of the serotonin pathway of tryptophan metabolism in the development of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Problemy geronauki*. 2023. 2. 80–87. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87.
22. Seo S.K., Kwon B. Immune regulation through tryptophan metabolism. *Exp Mol Med*. 2023 Jul. 3. 55. 3. 1371–1379. DOI: 10.1038/s12276-023-01028-7.
23. Gasaly N., de Vos P., Hermoso M.A. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: a focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2021 May 26. 12. 658354. DOI: 10.3389/fimmu.2021.658354.
24. Xu H., Hu C., Wang Y., et al. Glutathione peroxidase 2 knockdown suppresses gastric cancer progression and metastasis via regulation of kynurenine metabolism. *Oncogene*. 2023 May 15. 42. 24. 1994–2006. DOI: 10.1038/s41388-023-02708-4.
25. Rankin L.C., Kaiser K.A., de Los Santos-Alexis K., et al. Dietary tryptophan deficiency promotes gut ROR γ t⁺ Treg cells at the expense of Gata3⁺ Treg cells and alters commensal microbiota metabolism. *Cell Rep*. 2023 Mar. 28. 42. 3. 112135. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112135.
26. Rangel M.V.d.S., Lopes K.G., Qin X., Borges J.P. Exercise-induced adaptations in the kynurenine pathway: implications for health and disease management. *Front Sports Act Living*. 2025 Mar. 6. 7. 1535152. DOI: 10.3389/fspor.2025.1535152.
27. Yates B.A. Tryptophan metabolism, exercise and depression. *Nat Rev Endocrinol*. 2025 Apr. 21. 201. DOI: 10.1038/s41574-025-01090-3.
28. Liang F., Wang G.Z., Wang Y., et al. Tobacco carcinogen induces tryptophan metabolism and immune suppression via induction of indoleamine 2,3-dioxygenase 1. *Sig Transduct Target Ther*. 2022 Sep. 7. 7. 311. DOI: 10.1038/s41392-022-01127-3.
29. Su X., Gao Y., Yang R. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis. *Cells*. 2022 Aug. 3. 11. 15. 2296. DOI: 10.3390/cells11152296.
30. Sun C., Li M., Zhang L., et al. IDO1 plays a tumor-promoting role via MDM2-mediated suppression of the p53 pathway in diffuse large B-cell lymphoma. *Cell Death Dis*. 2022 Jun. 23. 13. 572. DOI: 10.1038/s41419-022-05021-2.
31. Lu Z., Zhang C., Zhang J., et al. The kynurenine pathway and indole pathway in tryptophan metabolism influence tumor progression. *Cancer Med*. 2025 Mar. 14. 6. e70703. DOI: 10.1002/cam4.70703.
32. Qin R., Zhao C., Wang C.J., et al. Tryptophan potentiates CD8⁺ T cells against cancer cells by TRIP12 tryptophanylation and surface PD-1 downregulation. *J Immunother Cancer*. 2021 Jul. 29. 9. 7. e002840. DOI: 10.1136/jitc-2021-002840.
33. Zhang Q., Zhao Q., Li T., et al. Lactobacillus plantarum-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity. *Cell Metab*. 2023 Jun. 6. 35. 943–960. e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.04.015.
34. Liu D., Liang C.H., Huang B., et al. Tryptophan metabolism acts as a new anti-ferroptotic pathway to mediate tumor growth. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Jan. 10. 2204006. DOI: 10.1002/advs.202204006.
35. Fong W., Li Q., Ji F., et al. Lactobacillus gallinarum-derived metabolites boost anti-PD1 efficacy in colorectal cancer by inhibiting regulatory T cells through modulating IDO1/kyn/AHR axis. *Gut*. 2023 Jan. 72. 2272–2285. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329543.
36. Perez-Castro L., Garcia R., Venkateswaran N., et al. Tryptophan and its metabolites in normal physiology and cancer etiology. *FEBS J*. 2023 Jan. 290. 1. 7–27. DOI: 10.1111/febs.16245.
37. Konopelski P., Mogilnicka I. Biological effects of indole-3-propionic acid, a gut microbiota-derived metabolite, and its precursor tryptophan in mammals' health and disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan. 22. 23. 3. 1222. DOI: 10.3390/ijms23031222.

Информация об авторах:

1. **Каюкова Елена Владимировна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой онкологии, e-mail: kayukova-e.v.22@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811, ResearcherID: P-9795-2015, AuthorID РИНЦ: 818313.
2. **Болотов Элбэк Саянович**, ассистент кафедры онкологии, e-mail: elbek1994@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-0622-5323, ResearcherID: HGE-7746-2022, AuthorID РИНЦ: 1136200.
3. **Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352, ResearcherID: G-1422-2017, AuthorID РИНЦ: 520408.

Author information:

1. **Kayukova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, e-mail: kayukova-e.v.22@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811, ResearcherID: P-9795-2015, AuthorID РИНЦ: 818313.
2. **Bolotov E.S.**, Assistant of the Department of Oncology, e-mail: elbek1994@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-0622-5323, ResearcherID: HGE-7746-2022, AuthorID РИНЦ: 1136200.
3. **Fefelova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352, ResearcherID: G-1422-2017, AuthorID РИНЦ: 520408.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_132

УДК: 618.3-008.6

3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки)

Курманбаев Т.Е.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства Обороны
России, 194175, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6

Резюме.

Преэклампсия на протяжении длительного времени остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в мире, и в России в частности. Перенесенная преэклампсия, особенно тяжелые ее формы, увеличивает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, церебро-васкулярных осложнений и перипартальной кардиомиопатии, что обуславливает важность прогнозирования и профилактики.

За последние 20 лет предложен целый ряд моделей прогноза преэклампсии: часть из них основана только на учете анамнестических факторов риска и имеет низкую информативность; более современные модели учитывают не только анамнестический риск, но и различные биометрические показатели, такие как скорость кровотока в маточных артериях, что значительно повышает информативность метода, а также позволяет проводить динамическое прогнозирование.

В обзоре приводятся актуальные модели прогнозирования преэклампсии, используемые в мире и в Российской Федерации, с указанием данных об их информативности.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, модели, ультразвуковое исследование, сывороточные маркеры

Kurmanbaev T.E.

MODERN POSSIBILITIES FOR PREDICTING PREECLAMPSIA
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Klinicheskaya, St. Petersburg, Russia, 194175

Abstract.

Preeclampsia has long been a leading cause of maternal and infant morbidity and mortality worldwide, including in Russia. A history of preeclampsia, particularly in its severe forms, increases the risk of developing cardiovascular diseases, cerebrovascular complications, and peripartum cardiomyopathy, making prognosis and prevention crucial.

Over the past 20 years, a number of preeclampsia prognostic models have been proposed. Some are based solely on anamnestic risk factors and offer limited information. More modern models consider not only anamnestic risk but also various biometric indicators, such as uterine artery blood flow velocity, significantly increasing the informative value of the method and enabling dynamic prognostication.

This review presents current preeclampsia prognostic models used internationally and in the Russian Federation, along with data on their informative value.

Keywords: preeclampsia, prognosis, models, ultrasound examination, serum markers

Актуальность. Преэклампсия по-прежнему остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости во всем мире: примерно 70 000 материнских смертей и 500 000 случаев внутриутробной гибели плода связаны с преэклампсией [1–3]. Установлено, что перенесенная преэклампсия увеличивает риск развития у матери перипартальной кардиомиопатии, гипертонической болезни, заболеваний периферических артерий, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности, патологии почек, сосудистой деменции [4, 5].

На современном этапе выделяют две формы преэклампсии: с ранним (до 34 недель гестации) и

поздним (после 34 недель гестации) началом [6].

В патогенезе преэклампсии принято различать три звена: генерализованная эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс и системный воспалительный ответ [3, 7, 8]. При ранней преэклампсии пусковым механизмом является аномальная плацентация, в результате которой возникает ишемия хориона, наблюдается увеличение антиангиогенных факторов (таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 типа, растворимый эндоглин), которые вызывают повреждение эндотелия, запуская основные звенья патогенеза. Данная форма преэклампсии считается наиболее неблагоприятной как для матери, так и для плода [7, 8].

При поздней преэклампсии процесс плацентации не страдает, а наблюдаются гемодинамические нарушения в самой плаценте, в результате которых нарушаются перфузионные процессы в плаценте. Данная форма считается более благоприятной, плод при ней страдает в меньшей степени [1, 3, 6].

Значимыми факторами риска преэклампсии являются состояния, которые способствуют развитию эндотелиальной дисфункции (сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь, пороки сердца), васкулопатий (системные васкулиты, гломерулонефриты, воспалительные заболевания соединительной ткани), тромбозов (антифосфолипидный синдром); первая беременность; юный или старший возраст первой беременности; многоплодная беременность; наличие преэклампсии в анамнезе; беременность в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий; негроидная раса [1, 3, 9].

Целью исследования явился анализ сведений литературы о современных возможностях прогнозирования преэклампсии.

Материалы и методы. В ходе исследования проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы. В исследовании использовались информационные базы: PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2016 г. до февраля 2026 г.

Результаты.

Модели прогнозирования, оценивающие только материнские факторы риска.

В 2013 году американским обществом акушеров-гинекологов были сформированы группы риска развития преэклампсии: группа высокого риска (преэклампсия в анамнезе, наличие аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, патологии почек, гипертонической болезни) или умеренного риска (первая беременность, возраст беременной ≥ 35 лет, ИМТ > 30 кг/м², наличие семейного анамнеза по преэклампсии, социально-демографические особенности). Каждый фактор рассматривался как отдельный скрининговый тест с определенным отношением шансов развития преэклампсии. Данный подход обладал малой информативностью: в прогнозировании ранней преэклампсии эффективность модели составила – 5%, поздней – 2% [10].

Позже модель была пересмотрена, и вместо однофакторного анализа был применен логистический регрессионный анализ, позволяющий оценить не только вклад каждого фактора риска в развитие заболевания, но и оценить влияние факторов друг на друга. В результате было установлено, что высокий риск развития ранней преэклампсии имеют женщины негроидной расы, при наличии гипертонической болезни и преэклампсии в анамнезе. Риск развития поздней преэклампсии увеличивают: возраст матери, ожирение, наличие преэклампсии в анамнезе и семейного анамнеза по преэклампсии, принадлежность к негроидной расе, а также южноазиатское происхождение. Полученная модель также не обладала достаточной информативностью: в диагностике ранней преэклампсии эффективность модели составила 37%, поздней – 29% с 5,0% ложноположительных результатов [11].

Таким образом, модели, основанные только на учете материнских факторов риска, не обладают высокой информативностью и не позволяют достоверно оценить риск развития преэклампсии.

Модели, основанные на комплексной оценке факторов риска, включая материнские, акушерские и биологические маркеры

Указанные модели основываются на теореме Байеса, с расчетом априорного риска, основанного на всех имеющихся факторах: материнских, акушерских, а также различных биологических маркерах [2].

Преимущество такого подхода позволяет оценить индивидуальные риски для каждой пациентки, а также проводить динамическое прогнозирование по мере получения дополнительной информации о пациентке.

Модель Roop L.C. и соавторов (2010), оценивает наличие материнских факторов, уровень среднего артериального давления, значение пульсационного индекса маточных артерий, а также уровень белка, связанного с беременностью (PAPP-A). Модель апробирована на 554 случаях, точность – 84,6 (73,3–95,9)%, положительная прогностическая значимость – 39,3%, отрицательная прогностическая значимость – 98,7% [12].

Модель Odibo A.O. и соавторов (2011) позволяет проводить оценку риска на основании наличия хронической артериальной гипертензии, значений пульсационного индекса маточных артерий, уровню белка, связанного с беременностью (PAPP-A), а также уровню плацентарного белка-13. Модель апробирована на 871 случае, точность – 80,0%, положительная прогностическая значимость – 11,3 (5,3–21,5)%, отрицательная прогностическая значимость – 99,8 (99,0–100,0)% [13].

Модель Akolekar R. и соавторов (2013), основанная на оценке анамнестического риска, уровня среднего артериального давления, значения пульсационного индекса маточных артерий, уровня белка, связанного с беременностью (PAPP-A), и плацентарного фактора роста (PIGF). Модель апробирована на 541 случае, точность – 80,0 (28,4–99,5)%, положительная прогностическая значимость – 6,8 (1,9–16,5)%, отрицательная прогностическая значимость – 99,8 (98,8–100,0)% [14].

Модель O’Gorman N. и соавторов (2016), основанная на оценке анамнестического риска, уровня среднего артериального давления, значения пульсационного индекса маточных артерий, уровня PIGF. Модель апробирована на 8775 беременных. Чувствительность данной модели в прогнозировании ранней преэклампсии – 89,0%, поздней – 47,0%, частота ложноположительных результатов – 10,0% [15].

Модель, предложенная фондом фетальной медицины (The Fetal Medicine Foundation), включает в себя оценку материнских факторов риска, уровня среднего артериального давления, значений пульсационного индекса маточных артерий, уровень белка, связанного с беременностью (PAPP-A), а также плацентарного фактора роста (PIGF) на сроке 11–13 недель беременности. Теоретическая эффективность модели в прогнозировании ранней преэклампсии составляет 93,0%, поздней – 36,0% с 5,0% ложноположительных результатов. При пороговом значении риска 1:100 у женщин европеоидной расы эффективность скрининга в прогнозировании ранней и поздней преэклампсии составила 88,0% и 69,0%, у негроидной расы – 100,0% и 75,0% соответственно. Модель валидирована для прогнозирования ранней преэклампсии для стран Европы (эффективность в прогнозировании ранней преэклампсии – 100,0%, поздней – 43,0% с 10,0% ложноположительных результатов) и Азии (эффективность – 64,0% с 10,0% ложноположительных значений) [16].

Расчет «ангиогенного коэффициента». «Ангиогенный» коэффициент – соотношение антиангиогенного фактора растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) к проангиогенному плацентарному фактору роста (PIGF). Значение полученного коэффициента во втором триместре более 38 или более 110 в третьем триместре указывает на развитие преэклампсии в ближайшие 7 дней. Информативность показателя вариабельна, нормальные значения не исключают наличие преэклампсии [2, 18].

В прогнозировании поздней преэклампсии приняты попытки определения уровня матриксной металлопротеиназы-7 (ММП-7) в сыворотке крови и моче, уровень которой при развитии поздней преэклампсии увеличивается уже с конца I триместра [19].

«Североамериканская модель» – модель, которая включает оценку материнских факторов риска, а также значение пульсационного индекса маточных артерий, уровень белка, связанного с беременностью (PAPP-A) и α -фетопротеина. Эффективность модели в прогнозировании ранней и поздней преэклампсии составляет 85,0% и 24,0% соответственно, при 10% ложноположительных результатах [20].

«Испанская модель» – модель включает в себя оценку материнских факторов риска, уровня среднего артериального давления, значения пульсационного индекса маточных артерий, плазменного уровня

PlGF, sFlt-1. Эффективность модели в прогнозировании ранней и поздней преэклампсии составляет 91,2% и 76,4% соответственно, при 10% ложноположительных результатах [21].

Представленные модели не проходили внешних апробаций, использовались только на территории Соединенных штатов Америки и Испании [16].

В России используется комплексная оценка риска преэклампсии с учетом материнских факторов, а также оценкой резистентности кровотока в маточных артериях. Чувствительность данного метода составляет 64,7%, специфичность – 68,5% [2, 22, 23].

Заключение. Проведенный анализ современных литературных данных свидетельствует о том, что эффективность прогнозирования преэклампсии напрямую зависит от количества и качества используемых предикторов. Наибольшую прогностическую ценность демонстрируют комбинированные модели, основанные на теореме Байеса и интегрирующие материнские анамнестические факторы, биометрические показатели (среднее артериальное давление, пульсационный индекс маточных артерий) и биохимические маркеры (PAPP-A, PlGF). Данные подходы позволяют осуществлять динамический мониторинг рисков и персонализировать профилактику, особенно в отношении ранней преэклампсии. Однако прогнозирование поздней преэклампсии остается актуальной проблемой, требующей дальнейшего поиска специфических маркеров. Внедрение комплексных скрининговых программ в клиническую практику Российской Федерации способно существенно снизить частоту тяжелых форм преэклампсии и улучшить перинатальные исходы.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Работа была выполнена без финансовой поддержки.

Сведения о вкладе авторов.

Курманбаев Т.Е. – 100% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*. 2019. 124 (7). 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
2. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Nadar E., et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019. 145 (1). 1–33. doi:10.1002/ijgo.12802.
3. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. М. 2024. 79.
4. Панчук Ю.П., Ярославцев М.Ю., Полонникова А.А., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. и соавт. Перипартальная кардиомиопатия: обзор литературы и описание клинического случая. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2024. 14 (3). 89–95. doi: 10.20340/vmi-rvz.2024.3.CASE.2.
5. Turbeville H.R., Sasser J.M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2020. 318 (6). F1315–F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020.
6. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F., Garmire L., Myatt L. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*. 2021. 77 (5). 1430–1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781.
7. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaitong P., Bosco M., et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022. 226 (2S). S786–S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.

8. Zhu X., Jiang Y., Wang L., Jiang P., Zhong Z., et al. Transcriptomics and metabolomics analysis reveal cell subpopulations of trophoblast cells associated with preeclampsia. *Physiological Genomics*. 2026. 58 (2). 89–100. doi: 10.1152/physiolgenomics.00185.2025.
9. Wiriyachoke N., Phaliwong P., Prommas S., Smachat B., Bhamarapratana K., Suwannarurk K. Prevalence and risk factors associated with severe features of pre-eclampsia among women in Thailand. *BioMed Central Pregnancy Childbirth*. 2025. 25 (1). 1311. doi: 10.1186/s12884-025-08499-8.
10. Stellenberg E.L., Ngwekazi N.L. Knowledge of midwives about hypertensive disorders during pregnancy in primary healthcare. *The African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*. 2016. 8 (1). e1–6. doi: 10.4102/phcfm.v8i1.899.
11. Chaemsathong P., Pooh R.K., Zheng M., Ma R., Chaiyasit N., et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019. 221 (6). e1–650.e16. doi:10.1016/j.ajog.2019.09.041.
12. Malone S.L., Haj Yahya R., Kane S.C. Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. *International Journal of Women's Health*. 2022. 14. 1371–1384. doi: 10.2147/IJWH.S283239.
13. Lee J.Y., Lee K.A., Park S.Y., Kim S.J., Shim S.Y., et al. Maternal Uterine Artery Doppler and Serum Marker in the First Trimester as Predictive Markers for Small for Gestational Age Neonates and Preeclampsia: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2025. 15 (2). 233. doi: 10.3390/diagnostics15020233.
14. Arechvo A., Syngelaki A., Akolekar R., von Dadelszen P., Nicolaides K.H., Magee L.A. Preeclampsia Screening Taking Into Account Ethnicity and Socioeconomic Status-A Comparison of the Competing Risks Model and Risk Factor Scoring. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2025. 47 (11). 103087. doi: 10.1016/j.jogc.2025.103087.
15. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2017. 49 (6). 751–755. doi: 10.1002/uog.17399.
16. Chaemsathong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022. 226 (2S). S1071–S1097. e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.
17. Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицина О.В., Николаева А.А., Дедловская А.И., Самсонова М.А. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2018. (11). 114–120. doi: 10.18565/aig.2018.11.114-120.
18. Bokulić A., Butorac D., Djaković I., Čukelj M., Rajković M.G. Investigating preeclampsia risk factors and angiogenic profiles in low-screening area. *Acta pharmaceutica*. 2026. 75 (4). 687–697. doi: 10.2478/acph-2025-0040.
19. Erez O., Romero R., Maymon E., Chaemsathong P., Done B., et al. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS ONE*. 2017. 12 (7). e0181468. doi:10.1371/journal.pone.0181468.
20. Sonek J., Krantz D., Carmichael J., Downing C., Jessup K., et al. First trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. 218. 126. e1–13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.024.
21. Jiménez-García C., Palacios-Marqués A.M., Quesada-Rico J.A., Baviera-Royo P., Pérez-Pascual E., Baldó-Estela I., García-Sousa V. A New Model for Screening for Late-Onset Preeclampsia in the Third Trimester. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. 14 (20). 7185. doi: 10.3390/jcm14207185.
22. Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Шигабутдинова Т.Н. Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности. *Гинекология*. 2021. 23 (5). 428–434. doi: 10.26442/20795696.2021.5.201213.
23. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Никитина Н.А., МакДоннелл В., Агеев М.Б. Современные возможности прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021. 6 (21). 32–43. doi:10.17116/rosakush20212106132.

References:

1. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*. 2019. 124 (7). 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
2. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019. 145 (1). 1–33. doi:10.1002/ijgo.12802.
3. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria, and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. Clinical guidelines. M. 2024. 79. In Russian.
4. Panchuk Yu.P., Yaroslavl'tsev M.Yu., Polonnikova A.A., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L., et al. Peripartum cardiomyopathy: a literature review and a clinical case report. *Bulletin of the Reaviz Medical Institute: rehabilitation, doctor, and health*. 2024. 14 (3). 89–95. doi: 10.20340/vmi-rvz.2024.3.CASE.2. In Russian.
5. Turbeville H.R., Sasser J.M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2020. 318 (6). F1315–F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020.
6. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F., Garmire L., Myatt L.; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*. 2021. 77 (5). 1430–1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781.
7. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaitong P., Bosco M., et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022. 226 (2S). S786–S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
8. Zhu X., Jiang Y., Wang L., Jiang P., Zhong Z et al. Transcriptomics and metabolomics analysis reveal cell subpopulations of trophoblast cells associated with preeclampsia. *Physiological Genomics*. 2026. 58 (2). 89–100. doi: 10.1152/physiolgenomics.00185.2025.
9. Wiriyachoke N., Phaliwong P., Prommas S., Smachat B., Bhamarapratana K., Suwannarurk K. Prevalence and risk factors associated with severe features of pre-eclampsia among women in Thailand. *BioMed Central Pregnancy Childbirth*. 2025. 25 (1). 1311. doi: 10.1186/s12884-025-08499-8.
10. Stellenberg E.L., Ngwekazi N.L. Knowledge of midwives about hypertensive disorders during pregnancy in primary healthcare. *The African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*. 2016. 8 (1). e1–6. doi: 10.4102/phcfm.v8i1.899.
11. Chaemsaitong P., Pooh R.K., Zheng M., Ma R., Chaiyasit N., et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019. 221 (6). e1–650.e16. doi:10.1016/j.ajog.2019.09.041.
12. Malone S.L., Haj Yahya R., Kane S.C. Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. *International Journal of Women's Health*. 2022. 14. 1371–1384. doi: 10.2147/IJWH.S283239.
13. Lee J.Y., Lee K.A., Park S.Y., Kim S.J., Shim S.Y., et al. Maternal Uterine Artery Doppler and Serum Marker in the First Trimester as Predictive Markers for Small for Gestational Age Neonates and Preeclampsia: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2025. 15 (2). 233. doi: 10.3390/diagnostics15020233.
14. Arechvo A., Syngelaki A., Akolekar R., von Dadelszen P., Nicolaides K.H., Magee L.A. Preeclampsia Screening Taking Into Account Ethnicity and Socioeconomic Status-A Comparison of the Competing Risks Model and Risk Factor Scoring. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2025. 47 (11). 103087. doi: 10.1016/j.jogc.2025.103087.
15. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2017. 49 (6). 751–755. doi: 10.1002/uog.17399.
16. Chaemsaitong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022. 226 (2S). S1071–S1097. e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.

17. Kurtser M.A., Shamanova M.B., Sinitsina O.V., Nikolaeva A.A., Dedlovskaya A.I., Samsonova M.A. Clinical rationale for determining the sFlt-1/PlGF ratio for early detection and assessment of preeclampsia severity. *Obstetrics and Gynecology*. 2018. (11). 114–120. doi: 10.18565/aig.2018.11.114-120. In Russian.
18. Bokulić A., Butorac D., Djaković I., Čukelj M., Rajković M.G. Investigating preeclampsia risk factors and angiogenic profiles in low-screening area. *Acta pharmaceutica*. 2026. 75 (4). 687–697. doi: 10.2478/acph-2025-0040.
19. Erez O., Romero R., Maymon E., Chaemsathong P., Done B., et al. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS ONE*. 2017. 12 (7). e0181468. doi:10.1371/journal.pone.0181468.
20. Sonek J., Krantz D., Carmichael J., Downing C., Jessup K., et al. First trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. 218. 126. e1–13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.024.
21. Jiménez-García C., Palacios-Marqués A.M., Quesada-Rico J.A., Baviera-Royo P., Pérez-Pascual E., et al. A New Model for Screening for Late-Onset Preeclampsia in the Third Trimester. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. 14 (20). 7185. doi: 10.3390/jcm14207185.
22. Gabidullina R.I., Ganeeva A.V., Shigabutdinova T.N. Predictors of preeclampsia. Screening and prevention in the first trimester of pregnancy. *Gynecology*. 2021. 23 (5). 428–434. doi: 10.26442/2079569.6.2021.5.201213. In Russian.
23. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Nikitina N.A., McDonnell V., Ageev M.B. Modern possibilities for predicting and early diagnosis of preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021. 6. (21). 32–43. doi:10.17116/rosakush20212106132. In Russian.

Сведения об авторе:

1. **Курманбаев Тимур Ерланович**, к.м.н., старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, e-mail: timka_rus@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0644-5767>.

Author information

1. **Kurmanbaev T.E.**, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, e-mail: timka_rus@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0644-5767>.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

Тепляшина Е.А., Шадрина Л.Б.

**КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ
СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВЫЖИВАНИЯ НЕЙРОНОВ:
ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ****ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого», Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1****Резюме.**

Метаболизм клеток головного мозга характеризуется многочисленными клеточными и молекулярными механизмами. Воздействие повреждающих факторов на клетки головного мозга приводит к дисфункции митохондрий, накоплению активных форм кислорода и развитию окислительного стресса. Нейропротекция – это совокупность механизмов, направленных на защиту клеток центральной нервной системы. Эндогенные кардиотонические стероиды – убаин и маринобуфагенин – обеспечивают замедление окислительных, биохимических и молекулярных сигнальных каскадов в нейронах головного мозга при воздействии на них стрессовых факторов. Цель настоящего обзора заключается в установлении новых представлений о механизмах действия кардиотонических стероидов на нейроны в физиологических и патофизиологических условиях.

Для изучения научных достижений в области взаимодействий $Na^+ / K^+ -ATP$ азы и кардиотонических стероидов использовались такие методы, как системно-структурный и сравнительный. Использование этих методов позволило представить авторскую схему, отображающую общие закономерности метаболических изменений $Na^+ / K^+ -ATP$ азы при патологиях ЦНС.

На основе проанализированных литературных данных представлены молекулярные механизмы действия кардиотонических стероидов в физиологических и патологических условиях. Рассмотрены эндогенные и экзогенные представители класса кардиотонических стероидных метаболитов. Установлено, что действие этих гормоноподобных соединений напрямую связано с $Na^+ / K^+ -ATP$ азой, цитоплазматическими и мембранными белками. Выявлены потенциальные молекулярные формы кардиотонических стероидов, коррелирующие с развитием некоторых патофизиологических процессов в центральной нервной системе.

Сформулирован вывод о необходимости дальнейшего изучения механизма действия кардиотонических стероидных метаболитов как для фундаментальной нейробиологии, так и для клинической медицины.

Ключевые слова: метаболизм кардиотонических стероидов, убаин, маринобуфагенин, дигоксин, $Na^+ / K^+ -ATP$ аза, NF- κ B, BDNF

Teplyashina E.A., Shadrina L.B.

**CARDIOTONIC STEROIDS AS MODULATORS OF NEURONAL SURVIVAL SIGNALING
PATHWAYS: A REVIEW OF CURRENT RESEARCH****Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, Russia, 660022****Abstract.**

Brain cell metabolism is characterized by numerous cellular and molecular mechanisms. Exposure of brain cells to damaging factors leads to mitochondrial dysfunction, the accumulation of reactive oxygen species, and the development of oxidative stress. Neuroprotection is a set of mechanisms aimed at protecting cells of

the central nervous system. Endogenous cardiotonic steroids – ouabain and marinobufagenin – slow down oxidative, biochemical, and molecular signaling cascades in brain neurons exposed to stress factors.

The aim of this review is to establish new understanding of the mechanisms of action of cardiotonic steroids on neurons under physiological and pathophysiological conditions. To study scientific advances in the interactions between Na^+/K^+ -ATPase and cardiotonic steroids, methods such as systems-structural and comparative analysis were used.

Using these methods, we presented a schematic diagram depicting the general patterns of metabolic changes in Na^+/K^+ -ATPase in CNS pathologies. Based on literature review, the molecular mechanisms of action of cardiotonic steroids under physiological and pathological conditions are presented. Endogenous and exogenous representatives of the class of cardiotonic steroid metabolites are examined. It is established that the action of these hormone-like compounds is directly linked to Na^+/K^+ -ATPase, cytoplasmic, and membrane proteins. Potential molecular forms of cardiotonic steroids that correlate with the development of certain pathophysiological processes in the central nervous system are identified.

A conclusion is drawn regarding the need for further study of the mechanism of action of cardiotonic steroid metabolites for both fundamental neurobiology and clinical medicine.

Keywords: *metabolism of cardiotonic steroids, ouabain, marinobufagenin, digoxin, Na^+/K^+ -ATPase, NF- κB , BDNF*

Введение.

Работы в области нейродегенеративных заболеваний вызывают несомненный интерес исследователей в последние несколько десятилетий. Продолжается поиск эффективных методов лечения, направленных на изучение прогрессирующей дегенерации нейронов в различных областях центральной нервной системы (ЦНС). Отмечается высокий уровень заболеваемости, смертности и инвалидизации пациентов с такими состояниями. Клетки головного мозга характеризуются большой уязвимостью для повреждающих факторов, таких, например, как гипоксия, стресс, интоксикация или нарушение кровообращения [1]. При этом патологические процессы в клетках головного мозга, развивающиеся на фоне повреждающих факторов, характеризуются выраженными патобиохимическими и молекулярными изменениями, приводящими к развитию нейродегенеративных состояний [2, 3].

Такие патологические состояния, как гипоксия, ишемия или черепно-мозговая травма характеризуются нарушением церебральной гемодинамики. При этом развиваются патофизиологические и патобиохимические реакции, возникающие вследствие недостатка кислорода. Как правило, патобиохимические реакции характеризуются каскадным механизмом, пусковым фактором которых являются функциональные и структурные поражения ЦНС [4].

Одним из наиболее перспективных направлений специфической фармакотерапии неврологической патологии является нейропротекция. При этом фармакологическая нейропротекция является научно-обоснованной и экспериментально подтвержденной тактикой лечения. Основные подходы фармакологической нейропротекции направлены на использование лекарственных препаратов, действующих на ключевые патогенетические пути и эндогенные механизмы при адаптации клеток головного мозга к ишемическим или гипоксическим условиям [5].

История применения нейропротекторов началась в конце XX века с препаратов для улучшения мозгового кровотока. В 80-х годах появились первые средства, защищающие мембраны нейронов и повышающие антиоксидантную защиту. При этом отмечают, что действие нейропротекторов в основном было направлено на улучшение мозгового кровообращения (например, препараты, влияющие на тонус сосудов) особенно при гипоксии головного мозга. Сегодня нейропротекция является приоритетным подходом на ранних стадиях когнитивных нарушений [6]. Фармакологическая нейропротекция направлена на защиту, восстановление и улучшение функций нервных клеток при инсульте, травмах, нейродегенеративных и других заболеваниях.

Понимание механизмов повреждения нейронов привело к разработке средств, защищающих клеточные мембраны (укрепление и повышение устойчивости), а также антиоксидантов для борьбы

со свободными радикалами. В настоящее время появились препараты множественного действия – нейропротекторы, стимулирующие выработку нейротрофических факторов и белков, поддерживающие рост, выживание нейронов, а также влияющие на разные стадии патологического процесса. Механизм действия нейропротекторов основан на скоординированном взаимодействии транскрипционных факторов, сигнальных путей, цитоплазматических и мембранных белков, ферментативных комплексов [7].

Клетки головного мозга крайне чувствительны к нарушениям ионного гомеостаза. Открытие сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы позволило обосновать значимость эндогенных ингибиторов. Было показано, что кардиотонические стероиды (КТС) в низких концентрациях не нарушают ионный транспорт, а связываясь с насосом способствуют запуску каскадной внутриклеточной передачи сигнала. Это позволяет регулировать пролиферацию, гибель и дифференцировку клеток. Na^+/K^+ -АТФаза представляет собой плазматический гетеродимерный фермент мембраны большинства животных клеток [8]. Рассмотрим более подробно структуру этого фермента как основного регуляторного фактора нейропротекторов.

Молекулярные особенности Na^+/K^+ -АТФазы как рецепторного преобразователя для КТС.

Ключевым элементом в понимании сигнальной роли КТС является Na^+/K^+ -АТФаза, представленная в нейронах различными изоформами ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$), которые различаются по аффинности к КТС и локализации. Важнейшее открытие заключается в том, что насос функционирует не только как ионный транспортёр, но и как структурный якорь для сигнальных комплексов. Связывание КТС с α -субъединицей насоса вызывает конформационные изменения, которые активируют связанную рецепторную тирозинкиназу (Src). Активированная Src фосфорилирует соседние белки, запуская несколько параллельных сигнальных ветвей. Это событие является отправной точкой для запуска каскада внутриклеточных сигналов, направленных на выживание нейронов при воздействии стрессовых факторов [9].

В структуру Na^+/K^+ -АТФазы входят α , β и γ субъединицы. Каталитическая α -субъединица – трансмембранный белок с молекулярной массой 100 кДа, состоящий из 10 α -спиралей с гидрофобными и гидрофильными аминокислотами. β субъединица представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 35 кДа. С-концевая часть β субъединицы содержит четыре цистеиновых остатка, которые образуют два дисульфидных мостика (связи), обеспечивая структурную стабильность внеклеточного домена. Эта субъединица пронизывает мембрану один раз, N-конец обращён в цитоплазму, а основная часть – во внешнюю среду. При этом С-конец этой субъединицы имеет гликозилированный участок. γ субъединица имеет молекулярную массу 13-14 кДа и содержит относительно небольшие регуляторные белки семейства фосфолеппан (FXYD). Обнаружены несколько видов этого семейства – FXYD1, FXYD2, FXYD3, FXYD4 и FXYD7. Все представители этого семейства регулируют активность Na^+/K^+ -АТФазы [9].

Примечательно, что ключевая роль Na^+/K^+ -АТФазы ассоциируется с поддержанием и восстановлением электрохимического градиента ионов Na^+ и K^+ . При этом существует ряд научных фактов, указывающих на то, что этот фермент также выступает рецептором для кардиотонических стероидов (КТС). Современные подходы масс-спектрометрического анализа установили, что КТС являются эндогенными соединениями и обладают действием, сходным с гормональным [10, 11].

Исследования, проведенные на экспериментальных моделях, доказали, что КТС могут угнетать работу Na^+/K^+ -АТФазы и таким образом регулировать Na^+ и K^+ -зависимые процессы. Субъединица $\alpha 3$ в нейронах обладает регуляторным действием и может выступать мишенью для ингибиторов. В этом случае нарушается градиент Na^+ и генерация потенциала действия. Примечательно, что для каждой субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы в клетках ЦНС характерны дополнительные специфические функции, не связанные с поддержанием электрохимического потенциала. Например, регуляция функций мембранных и цитоплазматических белков, внутриклеточных сигнальных механизмов [12].

Значение Na^+/K^+ -АТФазы и КТС в физиологических и патофизиологических процессах в ЦНС.

Поддержание постоянного уровня электрохимических градиентов Na^+ и K^+ в клетках ЦНС является ключевым фактором для работы нейронов и глиальных клеток. Нейроны при этом восстанавливают

потенциал покоя после потенциала действия, а также поддерживают механизмы транспорта ионов Na^+ . Для глиальных клеток постоянный электрохимический градиент Na^+ и K^+ необходим для транспорта метаболитов через мембрану, а также утилизации избыточных нейромедиаторов. Поддержание и восстановление градиента Na^+ и K^+ в нейронах обеспечивается экспрессией $\alpha 1$ и $\alpha 3$ субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы, а в глиальных клетках – $\alpha 2$ субъединицы. В нейронах различные субъединицы отвечают за выполнение индивидуальной им функцией [13]. Так, фермент с $\alpha 3$ субъединицей восстанавливает градиент ионов Na^+ после потенциала действия, а $\alpha 1$ за поддержание в стабильном состоянии. Постоянный градиент Na^+ координирует работу многих мембранных белков, таких как белок транспортёр для аминокислот глицина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамата, а также гормонов биогенных аминов и гормонов – серотонина и норадреналина. Установлено также, что существует тесная взаимосвязь между нарушением работы Na^+/K^+ -АТФазы и развитием нейродегенеративных заболеваний [13].

Характеристика и механизм действия кардиотонических стероидных соединений.

КТС, традиционно рассматриваемые как ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы для лечения сердечной недостаточности, в последние два десятилетия идентифицированы как эндогенные сигнальные модуляторы в ЦНС. В отличие от высоких, токсичных доз, вызывающих ионный дисбаланс и апоптоз, физиологические (пикомолярные-наномолярные) концентрации эндогенных КТС (таких как маринобуфагенин и убаин) опосредуют активацию ключевых сигнальных каскадов в нейронах, направленных на выживание в стрессовой ситуации [14].

Современные научные данные о механизмах действия демонстрируют последовательность основных событий, посредством которых КТС взаимодействует с «сигнальным пулом» Na^+/K^+ -АТФазы, инициирует активацию Src-киназы с последующей стимуляцией путей MAPK/ERK и PI3K/Akt и индукцией транскрипционного фактора NF- κ B. Это приводит к синтезу нейротрофического фактора (BDNF). Учитывая это, можно отметить значимую роль этих сигнальных путей в обеспечении нейропротекции при окислительном стрессе, эксайтотоксичности и ишемии, а также их вклад в регуляцию синаптической пластичности [15]. На схеме 1 представлена активация сигнальных путей КТС.

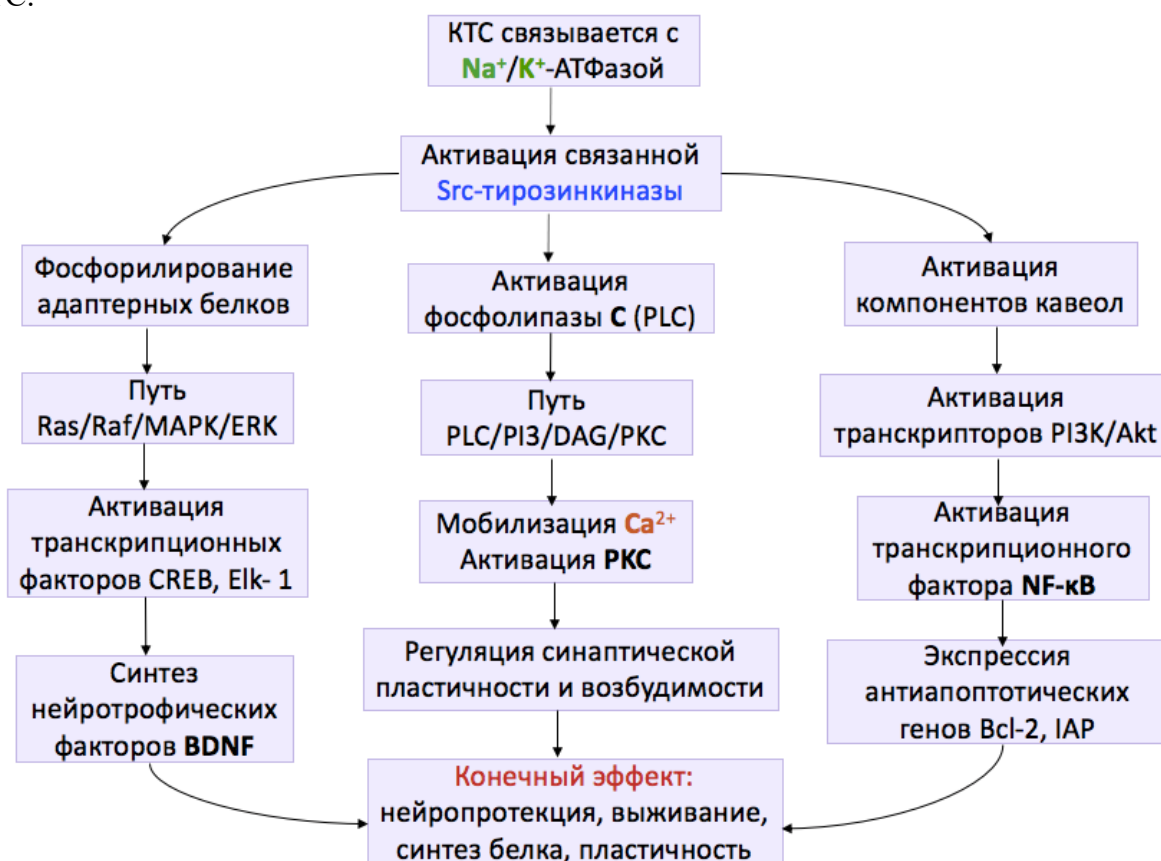


Схема 1. Активация сигнальных путей КТС

Не менее важным считается и вклад концепции горметического эффекта КТС с потенциальным терапевтическим применением их низких доз или аналогов КТС для лечения нейродегенеративных и нейроваскулярных заболеваний [16]. В настоящее время концепция гормезиса является ключевой для понимания действия КТС в клетках головного мозга. Умеренный стресс заставляет организм вырабатывать защитные белки (теплового шока), улучшать репарацию ДНК и усиливать антиоксидантную защиту. Малая доза стрессора оказывает позитивный эффект, тогда как высокая – негативный. Низкие (физиологические/субингибирующие) концентрации активируют сигнальные пути – протективный/трофический эффект. Высокие (токсические) концентрации ингибируют ионный транспорт, и (как следствие) наблюдается деполяризация, развитие отёка, нарушение кальциевого гомеостаза и активация каспаз (нейротоксичность и апоптоз). Эта двойственность определяет потенциальные риски и перспективы использования КТС [17]. Дизрегуляция уровня эндогенных КТС или чувствительности Na^+/K^+ -АТФазы может быть вовлечена в патогенез нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), где нарушены сигнальные пути выживания [18].

К основным представителям КТС относятся сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин) и агликоны (убаин). На протяжении столетий эти представители оставались краеугольным камнем терапии сердечной недостаточности и аритмий. Классический механизм действия КТС связывают с ингибированием мембранного фермента Na^+/K^+ -АТФазы, ведущим к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} , что усиливает сократимость кардиомиоцитов. Открытие эндогенных КТС (маринобуфагенина, убаин-подобных соединений) в надпочечниках, гипоталамусе и других тканях кардинально изменило парадигму, превратив их из исключительно экзогенных лекарств в потенциальные стероидные гормоны или нейромедиаторы [19].

Необходимо отметить, что представители КТС существенно различаются по биохимической структуре и по клеточному механизму действия [20]. Их общим признаком является наличие в структуре циклопентанпергидрофенантрена (ЦППФ). По химическому строению (величине ненасыщенного лактонного кольца у С-17) эти соединения делят на две основные группы: карденолиды (пятичленное лактонное кольцо – большинство препаратов растительного происхождения) и буфадиенолиды (шестишленное лактонное кольцо – встречаются в природе реже, например, в яде жаб или некоторых растениях (морской лук). Из буфадиенолидов один из наиболее изученных представителей – маринобуфагенин [21].

Примером противоположного биохимического действия двух КТС может выступать исследование, проведенное Silva L.N. в 2021 году. В исследовании оценивались изменения холестерина и фосфолипидов клеточной мембраны, вызванные убаином и бензилидендигоксином (21-BD). При этом учитывалось возможное влияние кавеол на изменение исследуемых стероидов. Оценка параметров липидного профиля производилась с помощью вестерн-блоттинга и метода высокоэффективной хроматографии. Было установлено, что убаин не оказывает влияния на общее содержание липидов в мембране клеточных линий, а 21-BD напротив увеличивал общее содержание мембранных фосфолипидов и не значительно влиял на содержание холестерина в мембранах, но способствовал его перераспределению в перинуклеарную область клеток линии HeLa [22].

Использование дигоксина в целях нейропротекции у людей ограничено вследствие его высокой токсичности и узким терапевтическим окном [23]. Даже небольшая передозировка может вызвать серьезные нарушения сердечного ритма, спутанность сознания и нарушения зрения [24]. Существует стратегия использования сверхнизких доз КТС или разработки неионотропных аналогов, которые позволяют сохранять сигнальные эффекты, но лишают их токсических свойств. Такие соединения могли бы стать новым классом нейропротективных средств, например для постинсультной терапии или замедления прогрессирования нейродегенерации.

В настоящее время установлены разнообразные сигнальные пути, выступающие ключевыми факторами активации КТС. Взаимодействие КТС с Na^+/K^+ -АТФазой в нейронах запускает не один, а комплекс взаимосвязанных сигнальных каскадов, которые интегрируются для обеспечения выживания клетки. В табл. 1 представлены наиболее важные сигнальные пути, посредством которых КТС оказывают нейропротекторное действие на нейроны головного мозга.

Основные сигнальные пути КТС в нейронах

Сигнальный путь	Ключевые этапы активации КТС	Основные нейропротекторные эффекты в нейронах
PI3K/Akt	Src → Рецептор (EGR/IRS) → PI3K → Akt	Ингибирование апоптоза, активация CREB, GSK-3 β
MAPK/ERK	Src/Ras → Raf → MEK → ERK	Синтез белков, рост нейритов, поддержание синаптической пластичности
NF-kB	Активация IKK → деградация I κ B → ядерная транслокация NB-kB	Экспрессия антиапоптотических генов (Bcl-2, IAPs)

На протяжении более полувека научное сообщество занималось поиском эндогенного фактора, который сочетал бы в себе свойства натрийуретического гормона и ингибитора Na⁺/K⁺-АТФазы, подобно препаратам группы дигиталиса. Исследования дигиталисподобных факторов велись параллельно с изучением семейства натрийуретических пептидов, открытых в 1980-х годах (предсердный/ANP, мозговой/BNP). В отличие от стероидов, пептиды не являются прямыми ингибиторами Na⁺/K⁺-АТФазы, а действуют через специфические рецепторы. Такие представители КТС, как убаин (строфантин G) и дигоксин, проявляют нейропротекторные свойства при использовании в пико- и наномолярных концентрациях, которые не ингибируют Na⁺/K⁺-АТФазу полностью, а активируют её регуляторные функции [25].

Интересно отметить, что в организме человека в настоящее время обнаружены собственные эндогенные КТС, которые участвуют в регуляции водно-солевого обмена, артериального давления, а также в поддержании иммунного ответа [26, 27]. Так, к эндогенным КТС относят убаин (дигиталис-подобный фактор) и эндогенный *маринобуфагенин*. Механизм действия эндогенных стероидных соединений основан на избирательном ингибировании фермента Na⁺/K⁺-АТФазы в мембране кардиомиоцитов, что ведёт к увеличению силы сердечных сокращений (положительный инотропный эффект). На рис. 1 представлен механизм действия убаина.

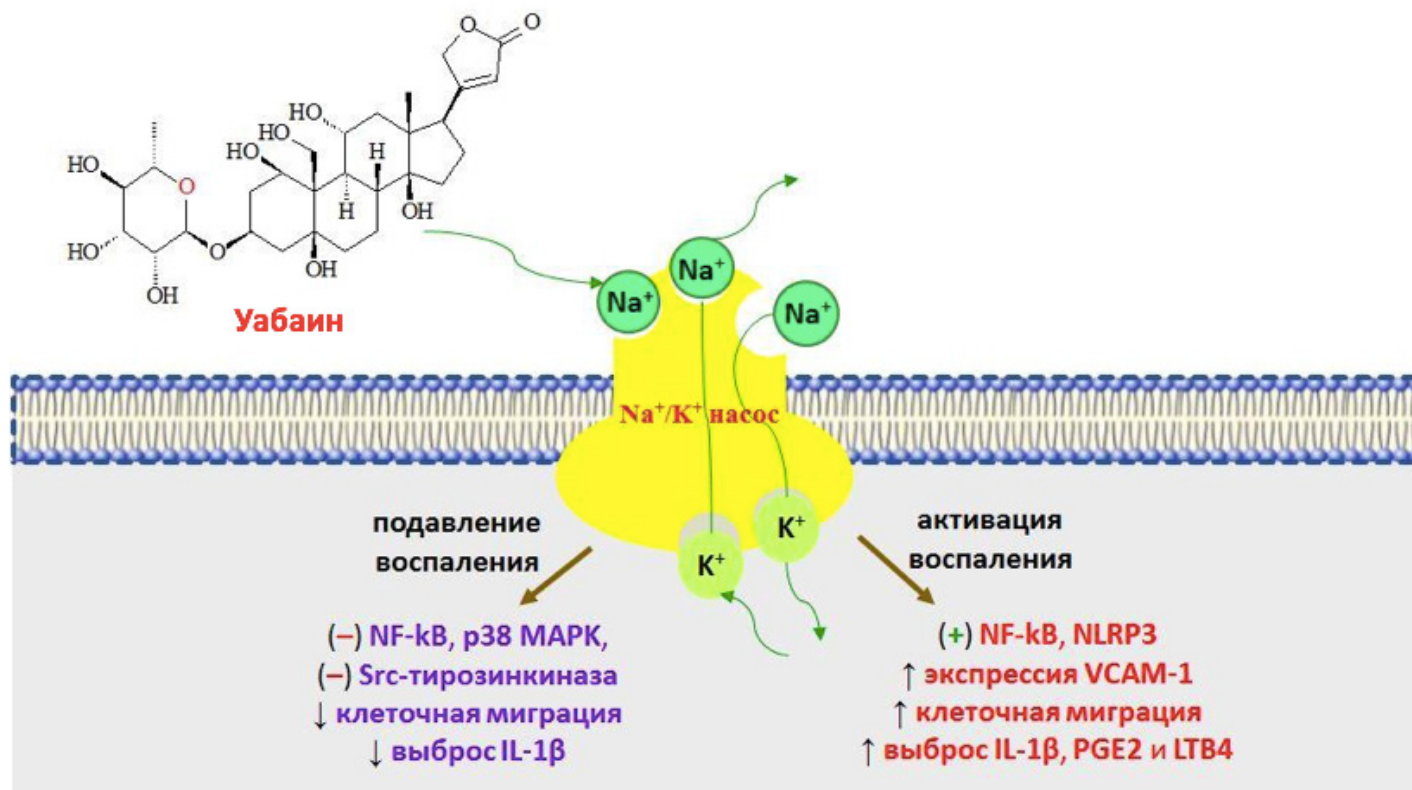


Рис. 1. Провоспалительное и противовоспалительное действие убаина

В последние годы активно накапливается информация о ключевой роли и механизме действия КТС в работе головного мозга. Установлено, что в головном мозге КТС действуют как эндогенные регуляторы, связываясь с Na^+/K^+ -АТФазой, оказывая влияние на ионный баланс, передачу нервных импульсов и транскрипцию генов. Следовательно, можно предположить непосредственное участие КТС в нейромодуляции и развитии нейродегенеративных процессов, например нейровоспалении [28]. Более того, КТС отводится весьма значимая роль в регуляции функций мозга. При этом взаимодействие с Na^+/K^+ -АТФазой является центральным звеном этого процесса.

В 2025 году опубликованы интересные научные данные о производном *дигоксина* – Benzyldiene Digoxin 15 (BD-15), действие которого направлено на снижение окислительного стресса и стимуляцию образования новых нейронов при моделировании нейровоспаления. Эффект дигоксина изучался при моделировании химической ишемии с последующей реперфузией в клетках мышечной нейробластомы neuro-2a (N2a). Было доказано проявление нейропротекторных свойств дигоксина, наряду с увеличением ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) [29], а также снижение метаболитов липидного профиля – фосфолипидов и холестерина.

Маринобуфагенин – сосудосуживающий препарат с эффектами, подобными наперстянке. Маринобуфагенин обладает сложной циклической структурой, состоящей из четырех колец, характерных для стероидов (три шестичленных и одно пятичленное) и лактонного кольца, характерного для буфадиенолидов, а также нескольких гидроксильных групп (рис. 2) [30].

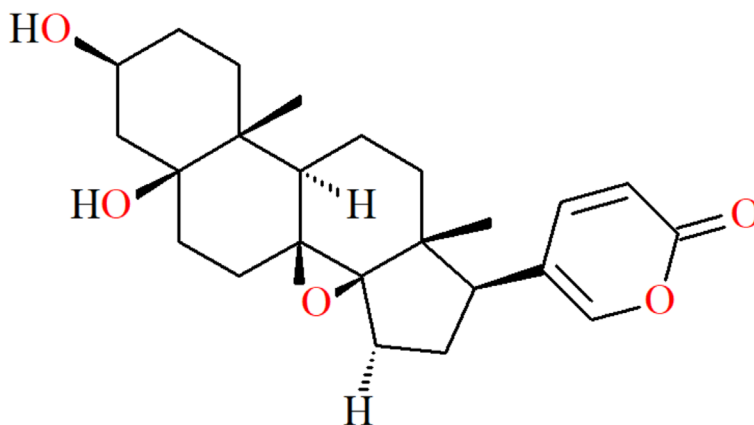


Рис. 2. Структурная формула маринобуфагенина

Маринобуфагенин обнаружен в плазме и моче людей с инфарктом миокарда, почечной недостаточностью и хронической сердечной недостаточностью. Действует этот стероид как эндогенный ингибитор Na^+/K^+ -АТФазы. В природе маринобуфагенин секретируется жабой *Rhinella rubescens* и другими родственными видами, например жаба-ага.

Убаин изначально был известен как растительный гликозид, выделяемый из растений рода *Strophanthus*. По химической структуре убаин представляет собой мультигидроксилированный альфа-L-рамнозил карденолоид. Многочисленные исследования подтвердили, что он также вырабатывается в организме млекопитающих и человека, выполняя роль стероидного гормона. В организме человека эндогенный убаин синтезируется преимущественно в коре надпочечников (клубочковая и пучковая зоны) и в гипоталамусе. Его структурная формула представляет собой соединение стероидной части (агликона) и углеводного остатка и показана на рис. 3.

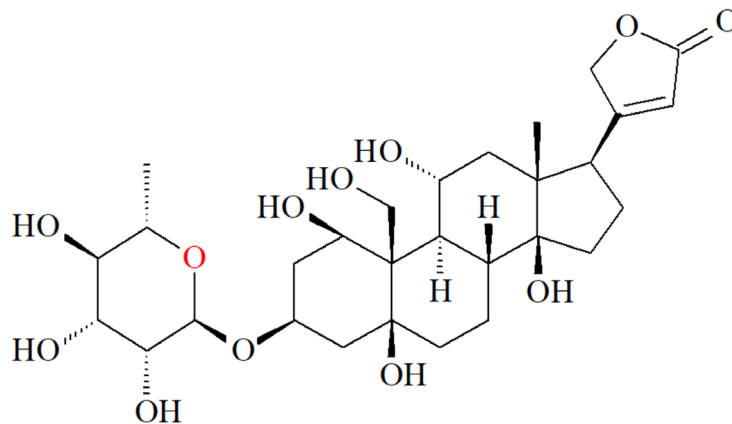


Рис. 3. Структурная формула стероидной части эндогенного убаина

Убаин действует как многофункциональный стероид, регулируя таким образом работу ионных каналов и активируя пути выживания нейронов при воздействии повреждающих факторов, включая различные виды стресса, ишемические и воспалительные повреждения. Убаин оказывает нейропротекторное действие через несколько путей, включая модуляцию натриевых каналов (снижение активности каналов NaV1.8, уменьшение их экспрессии), активацию сигнальных путей (например, через киназу Akt, что препятствует гибели нейронов) и предотвращение фиброза. При этом убаин защищает нейроны от повреждений, не вызывая токсичности. Это было показано в исследованиях при моделировании ишемии и других стрессовых состояниях. Отмечается, что убаин поддерживал ионный баланс и клеточную целостность [31].

Также необходимо отметить и тот факт, что эндогенный убаин может воздействовать на такие клеточные процессы, как пролиферация, апоптоз и синтез цитокинов. При этом наблюдается активация сигнального пути ERK1/2 и снижение активности митоген-активируемых протеинкиназ (p38 MAPK). Снижение активности p38 и экспрессии NF- κ B в макрофагах способствует ослаблению воспалительного ответа. Интересные научные факты о механизме действия КТС были получены при проведении исследований на культурах опухолевых клеток. Было установлено, что КТС могут снижать пролиферативные процессы и запускать апоптоз, посредством активации белка p38. КТС, связываясь с Na⁺/K⁺-АТФазой, позволяет модулировать активность NF- κ B и выступает одним из ключевых аспектов их нейропротекторного действия [32].

Значение транскрипционного ядерного фактора NF- κ B для клеток ЦНС.

NF- κ B – это молекулярный «переключатель», определяющий ответ клеток нервной ткани на стресс, проявляющийся в адаптации, выживании, воспалении или гибели. Способность КТС модулировать этот переключатель посредством активирования в нейронах или глии защитных механизмов является мощным аргументом в пользу их терапевтического потенциала при нейродегенеративных и ишемических заболеваниях.

О неоднозначной роли транскрипционного ядерного фактора NF- κ B для процессов ЦНС известно достаточно много научных сведений. Отмечают, что транскрипционный ядерный фактор NF- κ B участвует в развитии таких патологических состояний, как нейровоспаление или нейродегенерация, а также оказывает регуляторное влияние на нейропластичность и дифференцировку нейронов. При этом базальная концентрация NF- κ B в нейрональных клетках необходима для нормального роста, развития синапсов и синаптической пластичности, а увеличение концентрации NF- κ B способствует нейропротекции при неврологических расстройствах [33]. Нейротоксическое поражение запускает апоптоз в нейронах переднего мозга, и при этом отмечается сниженный уровень NF- κ B. Интересно, что при экспериментальной ишемии головного мозга в кортикальных нейронах NF- κ B замедляет процессы апоптотической гибели. Активная форма транскрипционного фактора NF- κ B поддерживает гомеостаз и нормальное развитие нейронов.

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных научных исследований позволил выявить двойственную роль NF-κB в нейронах, зависящую от концентрации (дозы) КТС. Общие сведения о двойственной роли NF-κB на нейроны приведены в табл. 2.

Таблица 2

Двойственная роль активации NF-κB в нейронах

Концентрация (доза) КТС	Механизм активации NF-κB	Основные целевые гены	Конечный эффект на нейроны
Низкая/сигнальная	Умеренный, транзиторный	Bcl-2, Bcl-xL, IAP, Mip-SOD, BDNF	Нейропротективное действие, способствующее адаптации к стрессу, поддержание нейропластичности
Высокая/хроническая	Сильный, длительный	ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, iNOS, ЦОГ-2.	Развитие нейровоспаления – окислительный стресс, эксайтотоксичность, апоптоз
Стойкая хроническая/ (поражающая микроглию)	Хроническая для микроглии и астроцитов	Провоспалительные цитокины и хемокины	Пусковой фактор нейродегенерации при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе (БАС)

Основные механизмы нейропротекции.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе нейродегенеративных заболеваний, включают повреждение нейронов и глиальных клеток, синаптическую дисфункцию и снижение нейропластичности. При этом нарушения носят системный характер и затрагивают сигнальные процессы на уровне рецепторов клетки, внутриклеточные каскады передачи сигналов, биоэнергетические процессы, наблюдается дисбаланс про- и антиоксидантных функций. Эти изменения приводят к эпигенетическим изменениям и агрегации белков.

Первый механизм нейропротекции обеспечивается сигнальной функцией Na^+ , K^+ -АТФазы, направленной на поддержание нейропротекторного действия NF-κB сигналинга (в нейронах). В низких дозах КТС связываются с ферментом, запуская внутриклеточные каскады. При этом не наблюдается изменения ионного градиента. Это активирует выживаемость клеток через сигнальные пути Ras-Raf-МАРК и PI3K/Akt, действие которых направлено на подавление апоптоза. Это приводит к транскрипции антиапоптотических генов (Bcl-2, Bcl-xL) и повышает устойчивость нейрона к эксайтотоксичности и окислительному стрессу [34].

Второй механизм поддержания нейропротекции связан с регуляцией гомеостаза кальция в клетке. Так, доказано, что КТС модулируют амплитуду и частоту кальциевых осцилляций, предотвращая «кальциевую перегрузку» нейронов – одну из главных причин гибели клеток при инсульте и эксайтотоксичности (перевозбуждении глутаматом) [35].

Третий механизм нейропротекции обеспечивается посредством взаимодействия с бета-амилоидом. Согласно недавно проведенному исследованию, установлено, что связывание убаина с Na^+/K^+ -АТФазой препятствует активации Src-киназы, активированной β-амилоидом (Aβ42). Это нормализует уровень белка-предшественника амилоида (APP) в клетках нейробластомы, что потенциально важно для терапии болезни Альцгеймера [36, 37].

Заключение и перспективы.

В результате проанализированных научных данных, установлена ключевая роль Na^+/K^+ -АТФ-азы в реализации основных эффектов КТС. Показаны ключевые сигнальные пути и белок-белковые взаимодействия, косвенно опосредуемые изменением внутриклеточной концентрации ионов Na^+ и K^+ , приводящие к разнообразным клеточным и молекулярным эффектам КТС. Дальнейшее изучение функций Na^+/K^+ -АТФ-азы представляет собой перспективную терапевтическую мишень для лечения патологических состояний ЦНС. Также стоит сказать, что уточненная роль конкретных изоформ

α -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы в передаче сигналов выживания в разных типах нейронов представляется как одно из интересных направлений фундаментальных исследований. Детальное изучение вклада глии (астроцитов, микроглии) в сигнальные эффекты КТС в ЦНС важно для поиска и доклинической валидации селективных модуляторов сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы, лишённых кардиотоксичности.

Современные представления о КТС однозначно подчеркивают их значимость как важных эндогенных модуляторов сигнальных путей выживания нейронов. Их взаимодействие с Na^+/K^+ -АТФазой, выступающей в роли рецептора, запускает каскад уникальных событий ($\text{Src} \rightarrow \text{ERK}/\text{Akt} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}/\text{CREB} \rightarrow$ нейротрофины), формирующих устойчивость нейронов к стрессу и поддерживающих их пластичность. Не вызывает сомнений тот факт, что сигнальная функция КТС является эволюционно консервативным механизмом, независимым от их классического ионотропного действия. Адаптационные эффекты КТС носят горметический характер, зависящий от их концентрации. Следовательно, можно с уверенностью сказать, что пул эндогенных КТС представляет собой интегральный компонент нейроэндокринного ответа клеток головного мозга на повреждение, а понимание молекулярных основ сигнальной модуляции КТС открывает новые горизонты не только для нейробиологии, но и для разработки инновационных стратегий нейропротекции.

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Написание научного обзора не имело внешнего финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Тепляшина Е.А. – 50% анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Шадрина Л.Б. – 50% разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, поиск и подбор данных для статьи.

Список литературы:

1. Lietzau G. Neurobiology Research on Neurodegenerative Disorders. Journal of Brain Sciences. 2024 Nov. 4; 14 (11): 1121. doi.org/10.3390/brainsci14111121.
2. Sanghai N., Tranmer G.K. Biochemical and Molecular Pathways in Neurodegenerative Diseases: An Integrated View. Cells. 2023 Sep. 20; 12 (18). 2318. doi: 10.3390/cells12182318.
3. Simons M., Levin J., Dichgans M. Tipping points in neurodegeneration. Neuron. 2023 Oct. 4; 111 (19): 2954–2968. doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.031.
4. Abdullaev I., Gayibov U., Omonturdiv S. et al. Molecular pathways in cardiovascular disease under hypoxia: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets. Journal of Biomedical Research. 2025 Mar. 20; 39 (3): 254–269. doi: 10.7555/JBR.38.20240387.
5. Rehman M.U., Wali A.F., Ahmad A. et al. Neuroprotective Strategies for Neurological Disorders by Natural Products: An update. Current Neuropharmacology. 2019 Sep 18; 17 (3): 247–267. doi: 10.2174/1570159X16666180911124605.
6. Levin L.A., Patrick C., Choudry N.B. et al. Neuroprotection in neurodegenerations of the brain and eye: Lessons from the past and directions for the future. Frontiers in Neurology. 2022 Aug. 12; 13 (964197): doi.org/10.3389/fneur.2022.964197.
7. Pekdemir B., Raposo A., Saraiva A. et al. Mechanisms and Potential Benefits of Neuroprotective Agents in Neurological Health. Nutrients. 2024. Dec. 18; 16 (24): 4368. doi: 10.3390/nu16244368.
8. Gao Y., Xu Y., Bai F., Puri R. et al. Factors that influence the Na^+/K^+ -ATPase signaling and function. Frontiers in Pharmacology. 2025 Jun. 29; V. 16. doi:10.3389/fphar.2025.1639859.
9. Лопина О.Д., Букач О.В., Сидоренко С.В. и др. Na,K -АТФ-аза как полифункциональный белок. Биологические мембраны: журнал мембранной и клеточной биологии. 2022. Т. 39. № 4. 271–282.
10. Hajnajafi K., Iqbal M.A. Mass-spectrometry based metabolomics: an overview of workflows, strategies, data analysis and applications. Proteome Sciences. 2025 May 26; 23 (1): 5 doi: 10.1186/s12953-025-00241-8.

11. Holbrook J., Kemper G., Hummon A.B. Quantitative mass spectrometry imaging: therapeutics & biomolecules. *Chemical Communications*. 2024 Jan 22; V. 60. 2137–2151. doi: 10.1039/D3CC05988J.
12. Markina A.A., Kazanskaya R.B., Timoshina J.A. et al. Na⁺, K⁺-ATPase and Cardiotonic Steroids in Models of Dopaminergic System Pathologies. *Biomedicines*. 2023 Jun 25; V. 11. 1820. doi.org/10.3390/biomedicines11071820.
13. Contreras R.G., Torres-Carrillo A., Flores-Maldonado C. et al. Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-ATPase: More than an Electrogenic Pump. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jun. 1; 25 (11): 6122. doi: 10.3390/ijms25116122.
14. Seredenin S.B., Gudasheva T., Vakhitova Y. Molecular Mechanisms and Pharmacological Targeting of Neuroprotection. *Molecular Neurology*. 2022. 1290–1298.
15. Reddy D., Kumavath R., Barh D. et al. Anticancer and Antiviral Properties of Cardiac Glycosides: A Review to Explore the Mechanism of Actions. *Molecules*. 2020 Aug. 7; 25 (16): 3596. doi: 10.3390/molecules25163596.
16. Wan Y., Liu J., Mai Y. et al. Current advances and future trends of hormesis in disease. *Npj Aging*. 2024 May 15; 10 (26). doi.org/10.1038/s41514-024-00155-3.
17. Nitti M., Marengo B., Furfaro A.L. et al. Hormesis and Oxidative Distress: Pathophysiology of Reactive Oxygen Species and the Open Question of Antioxidant Modulation and Supplementation. *Antioxidant (Basel)*. 2022. 11 (8): 1613. doi: 10.3390/antiox11081613.
18. Wang D., Liu J., Zhu Q. et al. Ouabain Ameliorates Alzheimer's Disease-Associated Neuropathology and Cognitive Impairment in FAD4T Mice. *Nutrients*. 2024 Oct. 20; 16 (20): 3558. doi: 10.3390/nu16203558.
19. Ren J., Gao X., Guo X. et al. Research Progress in Pharmacological Activities and Applications of Cardiotonic Steroids. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jun. 02; V. 13: 902459. doi: 10.3389/fphar.2022.902459.
20. Fender J., Klöcker J., Boivin-Jahns V. et al. “Cardiac Glycosides”- Quo Vaditis? - Past, Present, and Future? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology*. 2024 Jul. 15; V. 397: 9521–9531. doi: 10.1007/s00210-024-03285-3.
21. Kaur G., Devi S., Sharma A., Sood P. Pharmacological insights and role of bufalin (bufadienolides) in inflammation modulation: a narrative review. *Inflammopharmacology*. 2024 Jul. 16; 32 (5): 3057–3077. doi: 10.1007/s10787-024-01517-9.
22. Silva L.N.D., Garcia I.J.P., Valadares J.M.M. et al. Evaluation of Cardiotonic Steroid Modulation of Cellular Cholesterol and Phospholipid. *The Journal of Membrane Biology*. 2021 Oct. 29; 254: 499–512. doi: 10.1007/s00232-021-00203-z.
23. Crane A.D., Militello M., Faulx M.D. Digoxin Is Still Useful, but Is Still Causing Toxicity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2024 Oct. 29; V. 91: 489–499. doi: 10.3949/ccjm.91a.23105.
24. Erdogan M.A., Kirazlar M., Yigitturk G. et al. Digoxin Exhibits Neuroprotective Properties in a Rat Model of Dementia. *Neurochemical Research*. 2022. Jan. 21; 47 (5): 1290–1298. doi: 10.1007/s11064-022-03528-w.
25. Badri S., Pavitra P., Sameena D. et al. A Review on Medicinal Plants Containing Glycosides. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2023. 6 (3): 8–15. doi: 10.37022/jpmhs.v6i3.91.
26. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. *Biomolecules*. 2021 Apr. 29; 11 (5): 659. doi: 10.3390/biom11050659.
27. Ponce A., Flores-Maldonado C., Contreras R.G. Cardiac Glycosides: From Natural Defense Molecules to Emerging Therapeutic Agents. *Biomolecules*. 2025 Jun. 17; 15 (6): 885. doi: 10.3390/biom15060885.
28. Leite J.A., Cavalcante-Silva L.H.A., Ribeiro M.R. et al. Neuroinflammation and Neutrophils: Modulation by Ouabain. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jan. 31; V. 13: 824907. doi: 10.3389/fphar.2022.824907.
29. Cordeiro G.A., Faria J.A., Pavan L. et al. Evaluation of the neuroprotective potential of benzyldiene digoxin 15 against oxidative stress in a neuroinflammation models induced by lipopolysaccharide and on neuronal differentiation of hippocampal neural precursor cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Mar. 14; V. 16: 1537720. doi: 10.3389/fphar.2025.1537720.
30. Carullo N., Fabiano G., D’Agostino M. et al. New Insights on the Role of Marinobufagenin from Bench

- to Bedside in Cardiovascular and Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jul. 6; 24 (13): 11186. doi: 10.3390/ijms241311186.
31. Rutkoski R., Debarba L.K., Stilgenbauer L. et al. Selective (α)-l-Rhamnosylation and Neuroprotective Activity Exploration of Cardiotonic Steroids. *ACS Medical Chemistry Letters Journal*. 2024 Jan. 8; 15 (2): 280–286. doi: 10.1021/acsmchemlett.3c00517.
 32. Weidemann H., Sarsour A.D., Brodie C. Ouabain – a double-edged sword in tumor development and progression? a review of half a century. *Frontiers in Physiology*. 2025 Oct. 03; V. 16: 1685871. doi: 10.3389/fphys.2025.1685871.
 33. Hoffmann A., Cheng G. Baltimore NF- κ B: master regulator of cellular responses in health and disease. *Immunity and Inflammation*. 2025; 1 (2): <https://doi.org/10.1007/s44466-025-00014-0>.
 34. Patel K., Jayantilal P.N., Rahul D. et al. Neuroprotectants: The Next Frontier in Neurology. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2026 Nov. 25; V. 18: doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1472_25.
 35. Cichon N., Saluk-Bijak J., Gorniak L. et al. Flavonoids as a Natural Enhancer of Neuroplasticity – An Overview of the Mechanism of Neurorestorative Action. *Antioxidants*. 2020 Oct. 23; 9 (11): 1035. doi: 10.3390/antiox9111035.
 36. Nowak A., Kojder K., Zielonka-Brzezicka J. et al. The Use of Ginkgo biloba L. as a Neuroprotective Agent in the Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Nov. 04; V. 12: 775034. doi: 10.3389/fphar.2021.775034.
 37. Zhu N., Rogers W.E., Heidary D.K. et al. Structural and biochemical analyses of the nuclear I κ B ζ protein in complex with the NF- κ B p50 homodimer. *Genes and Development*. 2024 Jul. 19; 38 (11-12): 528–535. doi: 10.1101/gad.351892.124.

References:

1. Lietzau G. Neurobiology Research on Neurodegenerative Disorders. *Journal of Brain Sciences*. 2024 Nov. 4; 14 (11): 1121. doi.org/10.3390/brainsci14111121.
2. Sanghai N., Tranmer G.K. Biochemical and Molecular Pathways in Neurodegenerative Diseases: An Integrated View. *Cells*. 2023 Sep. 20; 12 (18). 2318. doi: 10.3390/cells12182318.
3. Simons M., Levin J., Dichgans M. Tipping points in neurodegeneration. *Neuron*. 2023 Oct. 4; 111 (19): 2954–2968. doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.031.
4. Abdullaev I., Gayibov U., Omonturdiyev S. et al. Molecular pathways in cardiovascular disease under hypoxia: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets. *Journal of Biomedical Research*. 2025 Mar. 20; 39 (3): 254–269. doi: 10.7555/JBR.38.20240387.
5. Rehman M.U., Wali A.F., Ahmad A. et al. Neuroprotective Strategies for Neurological Disorders by Natural Products: An update. *Current Neuropharmacology*. 2019 Sep. 18; 17 (3): 247–267. doi: 10.2174/1570159X16666180911124605.
6. Levin L.A., Patrick C., Choudry N.B. et al. Neuroprotection in neurodegenerations of the brain and eye: Lessons from the past and directions for the future. *Frontiers in Neurology*. 2022 Aug. 12; 13 (964197): doi.org/10.3389/fneur.2022.964197.
7. Pekdemir B., Raposo A., Saraiva A. et al. Mechanisms and Potential Benefits of Neuroprotective Agents in Neurological Health. *Nutrients*. 2024. Dec. 18; 16 (24): 4368. doi: 10.3390/nu16244368.
8. Gao Y., Xu Y., Bai F., Puri R. et al. Factors that influence the Na⁺/K⁺-ATPase signaling and function. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Jun. 29; V. 16. doi:10.3389/fphar.2025.1639859.
9. Lopina O.D., Bukach O.V., Sidorenko S.V. et al. Na, K-ATP-ase As a Polyfunctional Protein: Biological Membrane: *Journal of Membrane and Cell Biology*. 2022; 39 (4): 271–282. In Russian.
10. Hajnajafi K., Iqbal M.A. Mass-spectrometry based metabolomics: an overview of workflows, strategies, data analysis and applications. *Proteome Sciences*. 2025 May 26; 23 (1): 5. doi: 10.1186/s12953-025-00241-8
11. Holbrook J., Kemper G., Hummon A.B. Quantitative mass spectrometry imaging: therapeutics & biomolecules. *Chemical Communications*. 2024 Jan. 22; V. 60. 2137–2151. doi: 10.1039/D3CC05988J.

12. Markina A.A., Kazanskaya R.B., Timoshina J.A. et al. Na⁺, K⁺-ATPase and Cardiotonic Steroids in Models of Dopaminergic System Pathologies. *Biomedicines*. 2023 Jun. 25; V. 11. 1820. doi.org/10.3390/biomedicines11071820.
13. Contreras R.G., Torres-Carrillo A., Flores-Maldonado C. et al. Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-ATPase: More than an Electrogenic Pump. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jun. 1; 25 (11): 6122. doi: 10.3390/ijms25116122.
14. Seredenin S.B., Gudasheva T., Vakhitova Y. Molecular Mechanisms and Pharmacological Targeting of Neuroprotection. *Molecular Neurology*. 2022. 1290–1298.
15. Reddy D., Kumavath R., Barh D. et al. Anticancer and Antiviral Properties of Cardiac Glycosides: A Review to Explore the Mechanism of Actions. *Molecules*. 2020 Aug. 7; 25 (16): 3596. doi: 10.3390/molecules25163596.
16. Wan Y., Liu J, Mai Y. et al. Current advances and future trends of hormesis in disease. *Npj Aging*. 2024 May 15; 10 (26). doi.org/10.1038/s41514-024-00155-3.
17. Nitti M., Marengo B., Furfaro A.L. et al. Hormesis and Oxidative Distress: Pathophysiology of Reactive Oxygen Species and the Open Question of Antioxidant Modulation and Supplementation. *Antioxidants (Basel)*. 2022. 11 (8): 1613. doi: 10.3390/antiox11081613.
18. Wang D., Liu J., Zhu Q. et al. Ouabain Ameliorates Alzheimer's Disease-Associated Neuropathology and Cognitive Impairment in FAD4T Mice. *Nutrients*. 2024 Oct. 20; 16 (20): 3558. doi: 10.3390/nu16203558.
19. Ren J., Gao X., Guo X. et al. Research Progress in Pharmacological Activities and Applications of Cardiotonic Steroids. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jun. 02; V. 13: 902459. doi: 10.3389/fphar.2022.902459.
20. Fender J., Klöcker J., Boivin-Jahns V. et al. “Cardiac Glycosides”- Quo Vaditis? - Past, Present, and Future? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology*. 2024 Jul. 15; 397: 9521–9531. doi: 10.1007/s00210-024-03285-3.
21. Kaur G., Devi S., Sharma A., Sood P. Pharmacological insights and role of bufalin (bufadienolides) in inflammation modulation: a narrative review. *Inflammopharmacology*. 2024 Jul. 16; 32 (5): 3057–3077. doi: 10.1007/s10787-024-01517-9.
22. Silva L.N.D., Garcia I.J.P., Valadares J.M.M. et al. Evaluation of Cardiotonic Steroid Modulation of Cellular Cholesterol and Phospholipid. *Journal of Membrane Biology*. 2021 Oct. 29; 254: 499–512. doi: 10.1007/s00232-021-00203-z.
23. Crane A.D., Militello M., Faulx M.D. Digoxin Is Still Useful, but Is Still Causing Toxicity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2024 Oct. 29; V. 91: 489–499. doi: 10.3949/ccjm.91a.23105.
24. Erdogan M.A., Kirazlar M., Yigitturk G. et al. Digoxin Exhibits Neuroprotective Properties in a Rat Model of Dementia. *Neurochemical Research*. 2022. Jan. 21; 47 (5): 1290–1298. doi: 10.1007/s11064-022-03528-w.
25. Badri S., Pavitra P., Sameena D. et al. A Review on Medicinal Plants Containing Glycosides. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2023. 6 (3): 8–15. doi: 10.37022/jpmhs.v6i3.91.
26. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. *Biomolecules*. 2021 Apr. 29; 11 (5): 659. doi: 10.3390/biom11050659.
27. Ponce A., Flores-Maldonado C., Contreras R.G. Cardiac Glycosides: From Natural Defense Molecules to Emerging Therapeutic Agents. *Biomolecules*. 2025 Jun. 17; 15 (6): 885. doi: 10.3390/biom15060885.
28. Leite J.A., Cavalcante-Silva L.H.A, Ribeiro M.R. et al. Neuroinflammation and Neutrophils: Modulation by Ouabain. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jan. 31; V. 13: 824907. doi: 10.3389/fphar.2022.824907.
29. Cordeiro G.A., Faria J.A., Pavan L. et al. Evaluation of the neuroprotective potential of benzyldiene digoxin 15 against oxidative stress in a neuroinflammation models induced by lipopolysaccharide and on neuronal differentiation of hippocampal neural precursor cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Mar. 14; V. 16: 1537720. doi: 10.3389/fphar.2025.1537720.
30. Carullo N., Fabiano G., D’Agostino M. et al. New Insights on the Role of Marinobufagenin from Bench to Bedside in Cardiovascular and Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jul. 6; 24 (13): 11186. doi: 10.3390/ijms241311186

31. Rutkoski R., Debarba L.K., Stilgenbauer L. et al. Selective (α)-l-Rhamnosylation and Neuroprotective Activity Exploration of Cardiotonic Steroids. ACS Medical Chemistry Letters Journal. 2024 Jan. 8; 15 (2): 280–286. doi: 10.1021/acsmchemlett.3c00517.
32. Weidemann H., Sarsour A.D., Brodie C. Ouabain – a double-edged sword in tumor development and progression? a review of half a century. Frontiers in Physiology. 2025 Oct. 03; V. 16: 1685871. doi: 10.3389/fphys.2025.1685871.
33. Hoffmann A., Cheng G. Baltimore NF- κ B: master regulator of cellular responses in health and disease. Immunity and Inflammation. 2025; 1 (2): <https://doi.org/10.1007/s44466-025-00014-0>.
34. Patel K., Jayantilal P.N., Rahul D. et al. Neuroprotectants: The Next Frontier in Neurology. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2026 Nov. 25; V. 18: doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1472_25.
35. Cichon N., Saluk-Bijak J., Gorniak L. et al. Flavonoids as a Natural Enhancer of Neuroplasticity – An Overview of the Mechanism of Neurorestorative Action. Antioxidants. 2020 Oct. 23; 9 (11): 1035. doi: 10.3390/antiox9111035.
36. Nowak A., Kojder K., Zielonka-Brzezicka J. et al. The Use of Ginkgo biloba L. as a Neuroprotective Agent in the Alzheimer's Disease. Frontiers in Pharmacology. 2021 Nov. 04; V. 12: 775034. doi: 10.3389/fphar.2021.775034.
37. Zhu N., Rogers W.E., Heidary D.K. et al. Structural and biochemical analyses of the nuclear I κ B ζ protein in complex with the NF- κ B p50 homodimer. Genes and Development. 2024 Jul. 19; 38 (11-12): 528–535. doi: 10.1101/gad.351892.124.

Сведения об авторах:

1. **Тепляшина Елена Анатольевна**, к.биол.н., доцент, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, E-mail: elenateplyashina@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-8357-441X, Researcher ID: AAN-8547-2020, Author ID РИНЦ: 96478, Author ID Scopus: 56880351500.
2. **Шадрина Людмила Борисовна**, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, E-mail: shaliu@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3502-6388, Researcher ID: AAN-2127-2020, Author ID РИНЦ: 1070125, Author ID Scopus: 57202955297.

Information about the author:

1. **Teplyashina E.A.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with a course in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Senior Researcher of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, e-mail: elenateplyashina@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-8357-441X, Researcher ID: AAN-8547-2020, Author ID РИНЦ: 96478, Author ID Scopus: 56880351500.
2. **Shadrina L.B.**, Senior Lecturer of the Department of Biological Chemistry with a course in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Senior Researcher of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, e-mail: shaliu@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3502-6388, Researcher ID: AAN-2127-2020, Author ID РИНЦ: 1070125, Author ID Scopus: 57202955297.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_153

УДК: 616.24-007.63

3.1.18 – Внутренние болезни;

3.1.29 – Пульмонология.

¹Пашкевич А.В., ²Белякова Е.А.**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХРОНИЧЕСКУЮ ОБСТРУКТИВНУЮ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ:
ОТ ФАКТОРОВ РИСКА К МУЛЬТИМОРБИДНЫМ СОСТОЯНИЯМ**¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;²ГАОУЗ «Забайкальская краевая клиническая больница», РФ, 672000, Россия, г. Чита,
ул. Коханского, 7

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляет собой сложное заболевание, в развитии которого участвуют множество факторов, в т. ч. включающие различные аспекты современной жизни. Особое внимание уделяется воздействию окружающей среды, профессиональным вредностям и социально-экономическим условиям. Табачный дым играет ключевую роль в формировании ХОБЛ. Его сложный химический состав содержит тысячи вредных веществ, которые повреждают дыхательные пути и лёгочную ткань. Сопутствующие заболевания существенно влияют на течение ХОБЛ. Комплексный подход к лечению требует учёта всех аспектов заболевания. Междисциплинарное взаимодействие специалистов разных профилей становится необходимым условием успешного управления заболеванием. В обзоре анализируются современные аспекты мультифакториальности и multimorbidity ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХОБЛ, курение, коморбидность

¹Pashkevich A.V., ²Belyakova E.A.**CURRENT PERSPECTIVE ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: FROM
RISK FACTORS TO MULTIMORBIDITY**¹Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;²State Autonomous Health Institution «Transbaikal Regional Clinical Hospital»,
7 Kokhansky St., Chita, Russia, 672000

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex disorder involving multiple contributing factors. COPD risk factors encompass various aspects of modern life. Special attention is given to environmental exposure, occupational hazards and socio-economic conditions. Tobacco smoke plays a pivotal role in disease development. The complex composition of tobacco smoke contains thousands of harmful substances that damage the airways and lung tissue. Comorbid conditions significantly impact the course of COPD. Considering all disease aspects is essential for a comprehensive treatment approach. Interdisciplinary collaboration among specialists from various fields is an essential prerequisite for successful disease management. The review examines contemporary aspects of multifactorial aspects and multimorbidity in COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, smoking, comorbidity

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляет собой прогрессирующее респираторное заболевание, основным признаком которого выступает необратимая обструкция воздушного потока в сочетании с аномальной воспалительной реакцией лёгочной ткани. Это мультисистемное заболевание, поражающее не только дыхательные пути, но и паренхиму лёгких, лёгочную сосудистую сеть, а также проявляющееся различными внелёгочными симптомами [1]. В основе патогенеза ХОБЛ лежат три ключевых механизма: гиперсекреция слизи, характерная для хронического бронхита, разрушение лёгочной ткани (эмфизема) и воспалительный процесс в мелких

дыхательных путях с последующим фиброзом. Наиболее выраженные патологические изменения развиваются именно в мелких дыхательных путях, где происходит комплексное ремоделирование эпителия. Этот процесс включает метаплазию бокаловидных клеток, базальноклеточную гиперплазию, что приводит к утолщению стенок и облитерации просвета. Не остаются интактными и крупные дыхательные пути, в которых также развиваются ремоделирующие изменения, воспаление, плоскоклеточная метаплазия и бронхоэктазы [2]. Особого внимания заслуживает эмфизема перибронхиальной лёгочной паренхимы, которая выступает как отсроченное осложнение и может проявиться спустя десятилетие после обнаружения начальных обструктивных изменений. Характерными чертами этого процесса являются постепенное прогрессирование, длительный латентный период и неуклонное разрушение структурной целостности лёгочной ткани. Эти особенности патогенеза подчёркивают критическую важность ранней диагностики и своевременной коррекции бронхообструктивных нарушений, что позволяет предотвратить развитие необратимых изменений в лёгочной паренхиме. Нарушения нормального функционирования терминальных отделов респираторного тракта вызывают существенные изменения в механике дыхания. В результате структурных и функциональных отклонений в бронхах малого калибра происходит значительное ухудшение проходимости дыхательных путей. Это приводит к формированию обструктивного синдрома, при котором существенно возрастает аэродинамическое сопротивление. Вследствие этого в лёгочных альвеолах происходит воздушная задержка, что негативно влияет на эффективность газообмена и вентиляционную способность лёгких в целом. [2]. Важно подчеркнуть особую опасность хронической обструктивной болезни лёгких не только как самостоятельного заболевания, но и как фактора, значительно повышающего вероятность развития серьёзных осложнений. Клиническая картина заболевания осложняется высоким риском возникновения инфекционных поражений лёгочной ткани и повышенным шансом развития онкологических процессов в лёгких. Прогноз заболевания характеризуется серьёзными показателями: каждый четвёртый пациент не переживает пятилетний рубеж с момента постановки диагноза, что говорит о крайне тяжёлом течении патологии. Такая статистика наглядно демонстрирует необходимость разработки и внедрения комплексных терапевтических стратегий, включающих своевременную диагностику, эффективное лечение и профилактические мероприятия для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов [3].

Многофакторная проблема современности в развитии ХОБЛ.

Современная медицина рассматривает хроническую обструктивную болезнь лёгких как патологию, развитие которой можно предупредить и успешно контролировать с помощью целенаправленного лечения, при этом грамотное влияние на социально-средовые факторы риска позволяет значительно уменьшить как личную нагрузку больного на систему здравоохранения, так и общее бремя данного заболевания для общества в целом [3]. В настоящее время хроническая обструктивная болезнь лёгких приобрела масштаб глобальной медико-социальной проблемы, став третьей по значимости причиной смертности во всём мире, при этом основными факторами, провоцирующими развитие заболевания, выступают: активное потребление табачных изделий, неблагоприятное состояние воздуха как в окружающей среде, так и в помещениях, профессиональное воздействие токсичных веществ, перенесённые инфекционные заболевания, недостаточный уровень образованности населения и низкий социально-экономический статус, что подтверждается тревожными статистическими показателями: в 2022 году было выявлено 392 миллиона пациентов с ХОБЛ, из которых 3,23 миллиона человек скончались от данного заболевания [4]. Несмотря на то, что курение табака по-прежнему занимает лидирующую позицию среди причин возникновения хронической обструктивной болезни лёгких, в последнее время существенно возросла роль других неблагоприятных факторов. К ним относятся экологические проблемы: загрязнение воздуха продуктами горения биомассы, общее ухудшение качества атмосферного воздуха, а также профессиональные риски, связанные с вредными производственными условиями. Негативное влияние табачных компонентов на внутриутробное развитие и воздействие пассивного курения также ассоциируются с нарушениями формирования лёгочной ткани [4].

Анализ статистических показателей демонстрирует значительную роль табакокурения в развитии хронической обструктивной болезни лёгких: в государствах с развитой экономикой около 70% всех случаев ХОБЛ напрямую связаны с этой пагубной привычкой. При этом наблюдается тревожная тенденция к увеличению данного показателя в странах со средним и низким уровнем дохода. Особую опасность представляет состав сигаретного дыма, который включает свыше 7 тысяч различных химических веществ, среди которых присутствуют соединения с выраженным токсическим действием и способностью провоцировать развитие злокачественных новообразований [5]. Частицы табачного дыма имеют различную способность проникать в дыхательные пути: крупные компоненты оседают преимущественно в верхних отделах респираторного тракта, в то время как мелкодисперсные элементы (размером менее 2 мкм) достигают нижних дыхательных путей и альвеол. Это приводит к развитию хронического воспалительного процесса, окислительному стрессу и структурным изменениям в тканях дыхательной системы. Аналогичный негативный эффект оказывает загрязнение воздуха в быту, особенно при использовании биомассы (органических материалов) для приготовления пищи, дровяного отопления и свечей [5].

До последнего десятилетия XX века хроническая обструктивная болезнь лёгких воспринималась исключительно как следствие табакокурения, и научные исследования были направлены преимущественно на изучение патологических изменений, спровоцированных этой вредной привычкой. Однако современные исследования показали, что существенная доля пациентов с диагнозом ХОБЛ не имеет опыта курения в анамнезе. При этом остаётся недостаточно изученным вопрос о характере патоморфологических изменений в лёгких у данной категории больных [6]. Результаты исследований демонстрируют существенные различия в механизме попадания вредных частиц в дыхательные пути: при использовании биомассы или воздействии профессиональных аэрозолей вдыхание происходит преимущественно через нос, где действует более эффективная система фильтрации воздуха. В отличие от этого, табачный дым поступает в организм через рот при высокой скорости воздушного потока, что приводит к значительному осаждению частиц в нижних отделах респираторного тракта, вызывая более глубокое поражение дыхательной системы [6]. У лиц с генетической предрасположенностью воздействие табачного дыма запускает комплексную воспалительную реакцию, которая сопровождается окислительным стрессом, преждевременным старением клеток и нарушениями процессов восстановления тканей [6].

Химический профиль табачного дыма и его роль в развитии ХОБЛ.

Табачные изделия представляют собой источник сложной смеси, содержащей свыше 9500 химических соединений, среди которых особое место занимают никотин, смолистые вещества и различные химические компоненты, значительная часть которых классифицирована как представляющие опасность для здоровья человека [7]. Табачный дым представляет собой сложный аэрозольный комплекс, состоящий из двух основных компонентов: жидкой фазы с твёрдыми частицами (смолой) и газовой составляющей с летучими и полуметучими соединениями, образующимися при горении. В газовую фазу входят многочисленные токсичные вещества, среди которых ацетальдегид, метан, цианистый водород, азотная кислота, ацетон и другие, а также опасные металлы — ртуть, мышьяк, кадмий. В твёрдой фазе содержатся карбоновые кислоты, фенолы, никотин [7]. Токсическое влияние табачного дыма проявляется через прямое воздействие на генетический аппарат и эпигенетические механизмы, что приводит к мутациям в генах, регулирующих клеточный цикл, репарацию ДНК и противоопухолевую защиту. Многие компоненты дыма провоцируют воспалительные процессы и нарушают восстановление тканей [5].

При сгорании табачных изделий формируются высокоактивные окислительные соединения, которых изначально нет в необработанных листьях табака. К таким опасным веществам относятся супероксид-анион, гипохлорит, пероксинитрит и многие другие. Они образуются именно в процессе горения и обладают выраженным окислительным действием на клетки и ткани [7]. В табачные изделия часто добавляют различные химические вещества, ароматизаторы и добавки для улучшения вкусовых качеств и повышения привлекательности продукта. При сгорании эти компоненты могут образовывать токсичные соединения, способствующие окислительному стрессу и повреждению эпителиальных

клеток через активацию перекисного окисления липидов, модификацию клеточных мембран и повреждение ДНК [8]. Альтернативные формы употребления табака, такие как кальяны, также представляют серьёзную опасность для здоровья, поскольку при их использовании происходит горение табачных листьев с различными добавками. Эти способы курения не являются безопасной альтернативой сигаретам и оказывают сопоставимое негативное воздействие на респираторную систему [8].

Вдыхание табачного дыма запускает сложные иммунологические процессы, которые приводят к активизации различных клеток иммунной системы — нейтрофилов, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов. Хроническая обструктивная болезнь лёгких — это гетерогенное заболевание, при котором реакция организма на воспаление в дыхательных путях может существенно различаться у разных пациентов, что проявляется в разной степени выраженности и характере воспалительного ответа [9]. Профиль воспалительных клеток демонстрирует неоднородность как в крупных, так и в мелких дыхательных путях, причём выраженность воспалительных изменений коррелирует с тяжестью течения заболевания, что обуславливает необходимость детального иммунологического мониторинга [9]. Клинические наблюдения свидетельствуют о существовании различных фенотипов ХОБЛ. У пациентов выявляются как нейтрофильно-доминирующие формы заболевания с преобладанием иммунных реакций T1- и T17-типа, так и эозинофильно-ассоциированные варианты с превалированием T2-опосредованного иммунного ответа. При тяжёлом течении патологического процесса отмечается развитие аутоиммунных нарушений [9]. Проведённые исследования демонстрируют увеличение популяций макрофагов и тучных клеток как у лиц, подвергающихся воздействию табачного дыма, так и у пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ [10].

Генетические детерминанты и риск развития ХОБЛ.

Генетический фактор играет ключевую роль в развитии хронической обструктивной болезни лёгких, значительно ускоряя процесс ухудшения лёгочной функции. Среди различных генетических маркеров особое место занимает дефицит сериновой протеазы α_1 -антитрипсина, который встречается от 1 до 3% населения и существенно повышает риск развития ХОБЛ. При этом наличие табакокурения в анамнезе многократно усиливает данный риск, создавая особенно неблагоприятный прогноз для здоровья пациентов [11]. Геномные мутации демонстрируют существенную прогностическую ценность в отношении развития ХОБЛ в различных популяционных группах, при этом их частота достоверно выше среди курящих пациентов. Примечательно, что выявлены специфические генетические варианты, участвующие в регуляции развития лёгочной ткани и влияющие на экспрессию лёгочных генов [11]. Проведённые исследования демонстрируют, что наследуемость показателей лёгочной функции и предрасположенность к развитию ХОБЛ оцениваются в диапазоне 38–50%. Однако важно отметить, что отдельные генетические полиморфизмы обуславливают лишь незначительную долю общего риска развития ХОБЛ, что указывает на мультифакториальный характер данного заболевания и необходимость комплексного подхода к оценке риска его развития [11].

Спектр мультиморбидных состояний и их влияние на течение ХОБЛ.

Пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких демонстрируют повышенную предрасположенность к развитию мультиморбидных состояний, что обусловлено как общими факторами риска, так и системными эффектами основного заболевания. Сопутствующая патология значительно ухудшает течение основного заболевания, негативно отражается на общем самочувствии и уровне жизни пациентов. Кроме того, она повышает вероятность возникновения различных осложнений, снижает результативность проводимого лечения и в целом ухудшает прогноз продолжительности жизни больных [12]. У пациентов с ХОБЛ часто диагностируются различные сопутствующие заболевания, среди которых лидирующие позиции занимают: ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма (в частности, фибрилляция предсердий), хроническая сердечная недостаточность, атрофические изменения мышечной ткани, метаболический синдром, остеопороз, депрессивные и тревожные состояния, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также рак лёгких. Примечательно, что почти у половины больных ХОБЛ выявляется три и более хронических заболевания одновременно, что делает крайне важным разработку индивидуальных лечебных

стратегий с учётом всей совокупности патологий каждого конкретного пациента [12].

Развитие хронической обструктивной болезни лёгких тесно связано с факторами риска, которые также провоцируют сердечно-сосудистые патологии. Среди этих общих факторов особенно выделяются три ключевых: регулярное курение табака, недостаточная физическая активность и повышенное артериальное давление, которые значительно повышают вероятность развития как ХОБЛ, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хронический воспалительный процесс, сопутствующий ХОБЛ, способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов и формированию тромботических осложнений [13]. Нарушение газообменной функции лёгких и дисрегуляция кислородного метаболизма приводят к повышенной гемодинамической нагрузке на сердечно-сосудистую систему. Взаимосвязь между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми патологиями характеризуется взаимным отягощением патологического процесса, при этом сердечно-сосудистые заболевания могут индуцировать развитие лёгочной гипертензии (ЛГ) [13]. Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность оказывают негативное влияние на лёгочную гемодинамику, что сопровождается нарушением оксигенации тканей. Лёгочная гипертензия является важным патофизиологическим показателем, тесно связанным с развитием как хронической обструктивной болезни лёгких, так и сердечно-сосудистых патологий. У пациентов с ХОБЛ обнаруживаются серьёзные структурные изменения в лёгочной сосудистой системе, которые проявляются в виде ремоделирования преимущественно мелких кровеносных сосудов, включая артерии и артериолы. При тяжёлом течении ХОБЛ формируется лёгочная гипертензия через комплекс взаимосвязанных патологических механизмов: хронического воспалительного процесса, нарушения эластичности лёгочной ткани, разрушения микроциркуляторного русла и развития гипоксии. Развитие лёгочной гипертензии значительно осложняет течение ХОБЛ и ухудшает прогноз заболевания. При этом повышение давления в лёгочной артерии создаёт дополнительную нагрузку на правый желудочек сердца, что в конечном итоге приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [14]. Данный патологический процесс формирует порочный круг, способствующий дальнейшему прогрессированию нарушений лёгочной функции и усугублению симптоматики ХОБЛ.

Гиподинамия представляет собой широко распространённый феномен среди пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и выступает значимым фактором развития системных нарушений, ассоциированных с данным заболеванием. Особенно выраженное негативное влияние гиподинамии отмечается в период обострений патологического процесса. Результаты современных исследований демонстрируют, что малоподвижный образ жизни независимо от других факторов способствует повышению риска развития комплекса патологических состояний, включающих саркопению, остеопороз, сахарный диабет второго типа, сердечно-сосудистые заболевания и депрессивные расстройства [15]. Среди различных осложнений ХОБЛ особое место занимает саркопения, которой страдают около 20% пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. Это состояние представляет серьёзную угрозу, поскольку значительно повышает риск развития осложнений и ухудшает прогноз заболевания. Опасность саркопении заключается в формировании замкнутого патологического круга: мышечная слабость в сочетании с нарушениями обмена веществ на фоне низкой физической активности приводит к прогрессирующему снижению функциональных возможностей организма, что ещё больше усугубляет течение болезни [15].

Остеопороз является одним из самых частых сопутствующих заболеваний при ХОБЛ. Особенно высок риск развития этого системного заболевания костей у пациентов, страдающих тяжёлой формой обструкции дыхательных путей — в таких случаях вероятность возникновения остеопороза значительно увеличивается. Это делает крайне важным своевременное выявление и профилактику данного состояния у больных с серьёзными нарушениями функции внешнего дыхания [16]. Длительное воздействие табачного дыма способствует снижению минеральной плотности костной ткани, нарушению микроархитектоники костной структуры и формированию повышенной хрупкости костных элементов [17]. Гиподинамия является ещё одним существенным фактором риска развития остеопороза у пациентов с ХОБЛ. Ограничение физической активности обусловлено наличием дыхательной недостаточности и развитием одышки при физических нагрузках, что приводит к

прогрессирующему снижению толерантности к физической нагрузке и способствует потере костной массы [16]. К дополнительным факторам, способствующим развитию остеопороза при ХОБЛ, относятся снижение массы тела, нарушение лёгочной функции и хроническое воспаление. На сегодняшний день отсутствуют чётко определённые терапевтические стратегии, направленные на лечение остеопороза, ассоциированного с ХОБЛ, что подчёркивает необходимость разработки специализированных клинических рекомендаций для оптимизации ведения данной категории пациентов.

Среди пациентов с ХОБЛ значительно чаще встречаются психические расстройства, особенно депрессивные и тревожные состояния, по сравнению с населением в целом. Эти психопатологические нарушения серьёзно влияют на течение заболевания: они приводят к снижению физической активности больных, усилению респираторных симптомов, учащению обострений. Депрессия и тревожность также воздействуют на другие факторы риска, в частности способствуют сохранению табакокурения у пациентов. Особенно важно отметить, что тревожные расстройства тесно связаны с показателями как психического, так и физического здоровья больных ХОБЛ. Поэтому обязательным элементом комплексного лечения ХОБЛ должна стать регулярная диагностика психопатологических состояний. Своевременное обнаружение и эффективное лечение депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с ХОБЛ критически важны для улучшения качества их жизни и общего состояния здоровья [18].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь представляет собой одно из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, оказывающее существенное влияние на течение заболевания и эффективность терапевтических мероприятий [19]. Табакокурение выступает значимым фактором риска развития как гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в общей популяции, так и у пациентов с ХОБЛ. Установлена достоверная корреляция между наличием ГЭРБ и повышением частоты обострений ХОБЛ [19]. Обратный заброс содержимого желудка в пищевод и дыхательные пути вызывает серьёзное раздражение слизистой оболочки дыхательных путей и лёгочной ткани. Это приводит к усилению основных симптомов ХОБЛ — учащению приступов кашля и усугублению одышки. Кроме того, рефлюкс значительно снижает качество жизни пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью лёгких, ухудшая их общее самочувствие и ограничивая повседневную активность. Комплексный подход к коррекции ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ включает модификацию образа жизни с изменением характера питания, контроль массы тела, отказ от табакокурения, а также применение фармакологических препаратов, направленных на подавление секреции желудочной кислоты [19]. Реализация данных терапевтических мероприятий способствует облегчению симптомов ГЭРБ и улучшению качества жизни пациентов с ХОБЛ.

Пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких демонстрируют в 4–6 раз более высокий риск развития злокачественных новообразований лёгких по сравнению с общей популяцией [20]. Данные патологические состояния имеют общие этиологические факторы, включающие воздействие табачного дыма и неблагоприятную экологическую обстановку как в помещениях, так и в окружающей среде. Клиническая симптоматика ХОБЛ и рака лёгких характеризуется значительным перекрытием проявлений, включающих хронический кашель, одышку и дискомфорт в грудной клетке, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику на основании исключительно клинических признаков. В патогенезе развития рака лёгких у курильщиков и пациентов с ХОБЛ особое значение имеет процесс эпителиально-мезенхимального перехода, наблюдаемый при хроническом воспалении [20]. Терапевтическое применение ингаляционных кортикостероидов в высоких дозировках демонстрирует положительное влияние на процессы эпителиально-мезенхимального перехода и сосудистые изменения. Проведённые исследования свидетельствуют о том, что ингаляционные кортикостероиды способны снижать риск развития рака лёгких [21]. Тем не менее вопрос о роли ингаляционных кортикостероидов в профилактике и терапии онкологических заболеваний лёгких у пациентов с ХОБЛ остаётся предметом научных дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, проведенный анализ современных данных позволяет сформировать комплексное представление о хронической обструктивной болезни лёгких как о мультифакториальном заболевании с широким спектром патологических проявлений. Ключевыми аспектами патогенеза ХОБЛ являются необратимая обструкция воздушного потока, аномальная воспалительная реакция лёгочной ткани и мультисистемное поражение организма. Особую значимость приобретает раннее выявление и коррекция бронхообструктивных нарушений, что позволяет предотвратить развитие необратимых изменений в лёгочной паренхиме. Коморбидные состояния играют существенную роль в течении заболевания. Это требует разработки персонализированных подходов к ведению пациентов. Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: изучение генетических маркеров предрасположенности к ХОБЛ, разработка методов ранней диагностики, совершенствование комплексных терапевтических подходов, профилактика развития коморбидных состояний. Полученные результаты подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода к проблеме ХОБЛ и важность превентивных мер в снижении бремени данного заболевания на общественное здоровье.

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Пашкевич А.В. – разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи (80%).

Белякова Е.А. – консультативная помощь, утверждение окончательного текста статьи (20%).

Список литературы:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 <https://goldcopd.org>.
2. Adeloye D., Song P., Zhu Y., et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 Jun.10 (5). 447–58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
3. Atto B., Eapen M.S., Sharma P., et al. New therapeutic targets for the prevention of infectious acute exacerbations of COPD: role of epithelial adhesion molecules and inflammatory pathways. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Jul. 133 (14). 1663–703. doi: 10.1042/CS20181009.
4. Christenson S.A., Smith B.M., Bafadhel M., et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022 May 399 (10342). 2227–42. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
5. Lugg S.T., Scott A., Parekh D., et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax*. 2022 Jan. 77 (1). 94–101. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216296.
6. Nicolaou L., Checkley W. Differences between cigarette smoking and biomass smoke exposure: an in silico comparative assessment of particulate deposition in the lungs. *Environ Res*. 2021 Jun. 197. 111116. doi: 10.1016/j.envres.2021.111116.
7. Wiegman C.H., Li F., Ryffel B., et al. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol*. 2020. 11. 1957. doi: 10.3389/fimmu.2020.01957.
8. Papke R.L. The many enigmas of nicotine. *Adv Pharmacol*. 2024.99.327-54. doi: 10.1016/bs.apha. 2023. 08. 001.
9. Agustí A., Hogg J.C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep. 381 (13). 1248–56. doi: 10.1056/NEJMra1900475.
10. O’Beirne S.L., Kikkers S.A., Oromendia C., et al. Alveolar macrophage immunometabolism and lung function impairment in smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar. 201 (6). 735–9. doi: 10.1164/rccm.201908-1683LE.
11. Shrine N., Guyatt A.L., Erzurumluoglu A.M., et al. New genetic signals for lung function highlight

- pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat Genet.* 2019 Mar. 51 (3). 481–93. doi: 10.1038/s41588-018-0321-7.
12. André S., Conde B., Frago E., et al. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019 Mar. 25 (3). 168–176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
 13. Bhattarai P., Lu W., Gaikwad A.V., et al. Arterial remodelling in smokers and in patients with small airway disease and COPD: implications for lung physiology and early origins of pulmonary hypertension. *ERJ Open Res.* 2022. 8 (4). doi: 0.1183/23120541.00254-2022.
 14. Bhattarai P., Lu W., Hardikar A., et al. Endothelial to mesenchymal transition is an active process in smokers and patients with early COPD contributing to pulmonary arterial pathology. *ERJ Open Res.* 2024. 10 (1). doi: 10.1183/23120541.00767-2023.
 15. Fiorentino G., Esquinas A.M., Annunziata A. Exercise and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Adv Exp Med Biol.* 2020. 1228. 355–368. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_24.
 16. Li Y., Gao H., Zhao L., et al. Osteoporosis in COPD patients: risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J.* 2022. 16 (7). 487–496. doi: 10.1111/crj.13514.
 17. Pompe E., Bartstra J., Verhaar H.J., et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers. *Eur J Radiol.* 2017. 89. 177–181. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.011.
 18. García-Sanz M.T., González-Barcala F.J. COPD is more than just lung function: Let's not forget depression. *Arch Bronconeumol.* 2021. 57 (8). 519–520. doi: 10.1016/j.arbr.2021.05.023.
 19. Benson V.S., Müllerová H., Vestbo J., et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2015. 109 (9). 1147–1154. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.009.
 20. Lu W., Eapen M.S., Hardikar A., et al. Epithelial-mesenchymal transition changes in nonsmall cell lung cancer patients with early COPD. *ERJ Open Res.* 2023. 9 (6). doi: 10.1183/23120541.00581-2023.
 21. Karacosta L.G., Pancirer D., Preiss J.S., et al. Phenotyping EMT and MET cellular states in lung cancer patient liquid biopsies at a personalized level using mass cytometry. *Sci Rep.* 2023 Jan. 13 (1). 21781. doi: 10.1038/s41598-023-46458-5.

References:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 <https://goldcopd.org>.
2. Adeloye D., Song P., Zhu Y., et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 Jun. 10 (5). 447–58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
3. Atto B., Eapen M.S., Sharma P., et al. New therapeutic targets for the prevention of infectious acute exacerbations of COPD: role of epithelial adhesion molecules and inflammatory pathways. *Clin Sci (Lond).* 2021 Jul. 133 (14). 1663–703. doi: 10.1042/CS20181009.
4. Christenson S.A., Smith B.M., Bafadhel M., et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2022 May. 399 (10342). 2227–42. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
5. Lugg S.T., Scott A., Parekh D., et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax.* 2022 Jan. 77 (1). 94–101. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216296.
6. Nicolaou L., Checkley W. Differences between cigarette smoking and biomass smoke exposure: an in silico comparative assessment of particulate deposition in the lungs. *Environ Res.* 2021 Jun. 197.111116. doi: 10.1016/j.envres.2021.111116.
7. Wiegman C.H., Li F., Ryffel B., et al. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol.* 2020. 11. 1957. doi: 10.3389/fimmu.2020.01957.
8. Papke R.L. The many enigmas of nicotine. *Adv Pharmacol.* 2024. 99. 327–54. doi: 10.1016/bs.apha.2023.08.001.
9. Agustí A., Hogg J.C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J*

- Med. 2019 Sep. 381 (13). 1248–56. doi: 10.1056/NEJMra1900475.
10. O’Beirne S.L., Kikkers S.A., Oromendia C., et al. Alveolar macrophage immunometabolism and lung function impairment in smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar. 201 (6). 735–9. doi: 10.1164/rccm.201908-1683LE.
 11. Shrine N., Guyatt A.L., Erzurumluoglu A.M., et al. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat Genet*. 2019 Mar. 51 (3). 481–93. doi: 10.1038/s41588-018-0321-7.
 12. André S., Conde B., Frago E., et al. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019 Mar. 25 (3). 168–176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
 13. Bhattarai P., Lu W., Gaikwad A.V., et al. Arterial remodelling in smokers and in patients with small airway disease and COPD: implications for lung physiology and early origins of pulmonary hypertension. *ERJ Open Res*. 2022. 8 (4). doi: 0.1183/23120541.00254-2022.
 14. Bhattarai P., Lu W., Hardikar A., et al. Endothelial to mesenchymal transition is an active process in smokers and patients with early COPD contributing to pulmonary arterial pathology. *ERJ Open Res*. 2024. 10 (1). doi: 10.1183/23120541.00767-2023.
 15. Fiorentino G., Esquinas A.M., Annunziata A. Exercise and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Adv Exp Med Biol*. 2020. 1228. 355–368. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_24.
 16. Li Y., Gao H., Zhao L., et al. Osteoporosis in COPD patients: risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J*. 2022. 16 (7). 487–496. doi: 10.1111/crj.13514.
 17. Pompe E., Bartstra J., Verhaar H.J., et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers. *Eur J Radiol*. 2017. 89. 177–181. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.011.
 18. García-Sanz M.T., González-Barcala F.J. COPD is more than just lung function: Let’s not forget depression. *Arch Bronconeumol*. 2021. 57 (8). 519–520. doi: 10.1016/j.arbr.2021.05.023.
 19. Benson V.S., Müllerová H., Vestbo J., et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2015. 109 (9). 1147–1154. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.009.
 20. Lu W., Eapen M.S., Hardikar A., et al. Epithelial-mesenchymal transition changes in nonsmall cell lung cancer patients with early COPD. *ERJ Open Res*. 2023. 9 (6). doi: 10.1183/23120541.00581-2023.
 21. Karacosta L.G., Pancirer D., Preiss J.S., et al. Phenotyping EMT and MET cellular states in lung cancer patient liquid biopsies at a personalized level using mass cytometry. *Sci Rep*. 2023 Jan. 13 (1). 21781. doi: 10.1038/s41598-023-46458-5.

Сведения об авторах:

1. **Пашкевич Александр Владимирович**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: pashkevichalex@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-8343-5772, Author ID РИНЦ: 1268578.
2. **Белякова Елизавета Александровна**, врач-пульмонолог, e-mail: lizaveta190894@mail.ru.

Author information:

1. **Pashkevich A.V.** Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: pashkevichalex@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-8343-5772, Author ID РИНЦ: 1268578.
2. **Belyakova E.A.** pulmonologist, e-mail: lizaveta190894@mail.ru.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_162

УДК: 616.34-006.6:612.42

3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

Миронов А.А., Крюкова В.В., Цепелев В.Л.

СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького 39а

Резюме. В статье обобщены современные данные о составе, функциональном состоянии и роли субпопуляций Т-лимфоцитов в противоопухолевом иммунном ответе у пациентов с колоректальным раком. Проанализированы при колоректальном раке данные о CD8+, CD4+, регуляторных Т-клетках (Treg), тканерезистентных клетках памяти (TRM), а также нетрадиционных субпопуляций (iNKT и $\gamma\delta$ -Т-клеток). Показано, что преобладание CD8+ и Th1 связано с благоприятным прогнозом, тогда как функциональное истощение Т-клеток ассоциировано с коэкспрессией PD-1, TIM-3, LAG-3 и TIGIT, что отражает иммунную дисфункцию и может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. Отмечено контекст-зависимое влияние Th2- и Th17-клеток. Описано функциональное истощение тканерезистентных CD8+ Trm-клеток в опухолевом микроокружении при прогрессировании заболевания.

Обзор показывает, что иммунный ландшафт колоректального рака формируется взаимодействием различных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет функциональной и количественной неоднородности, подчеркивая важность данных характеристик для разработки прогностических биомаркеров и персонализированных стратегий иммунотерапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, Т-лимфоциты, противоопухолевый иммунитет

Mironov A.A., Kryukova V.V., Tsepelev V.L.

T-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN COLORECTAL CANCER
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St. Chita, Russia, 672000

Resume. This review summarizes current data on the composition, functional state, and role of T-lymphocyte subpopulations engaged in the antitumour immune response in patients with colorectal carcinoma. The distinct functional states of CD8+, CD4+ T-cells, regulatory T-cells (Treg), tissue-resident memory T-cells (TRM) and unconventional lymphocyte populations- including invariant natural killer (iNKT) and $\gamma\delta$ -T-cells- are examined within the colorectal tumour microenvironment. It has been shown that a prevalence of CD8+ and Th1 cells is associated with a favorable prognosis, whereas functional exhaustion of T cells with co-expression of PD-1, TIM-3, LAG-3, and TIGIT reflects immune dysfunction and may indicate disease progression. A context-dependent influence of Th2 and Th17 cells has been noted. The functional exhaustion of tissue-resident memory CD8+ Trm cells in the tumor microenvironment during disease progression is described.

This review demonstrates that the immune landscape of colorectal cancer is shaped by the interplay of diverse T-lymphocyte subpopulations driven by their functional and quantitative heterogeneity, thereby underscoring the significance of these characteristics for the development of prognostic biomarkers and personalized immunotherapeutic strategies.

Keywords: colorectal cancer, T lymphocytes, antitumor immunity

Введение.

Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, занимая третье место по распространенности среди всех злокачественных новообразований [1]. Несмотря на значительный прогресс в хирургическом лечении и химиотерапии, а также внедрение

таргетных препаратов, прогноз при метастатическом КРР остается неблагоприятным, что определяет необходимость разработки новых терапевтических подходов [2]. В настоящее время фундаментальное понимание роли иммунной системы в развитии и прогрессии опухолей претерпело существенную трансформацию – от классической концепции иммунного надзора до современной теории иммунного редактирования опухоли. Многие авторы считают Т-лимфоциты наиболее перспективной клеткой-мишенью в разработке новых иммунотерапевтических методов лечения больных со злокачественными новообразованиями.

Т-лимфоциты представляют собой ключевой компонент противоопухолевого иммунитета, выполняя функции распознавания опухолевых антигенов, координации иммунного ответа и прямого цитотоксического воздействия на трансформированные клетки [3]. Исследования показывают, что эффективность терапии колоректального рака зависит от соотношения различных субпопуляций Т-лимфоцитов [4].

Материалы и методы

Проанализированы источники литературы за 2018–2025 г.г, баз Pubmed, JAMA Network, elibrary, с использованием поисковых систем google, Yandex, google scholar, по ключевым словам: колоректальный рак, Т-лимфоциты, противоопухолевый иммунитет.

Цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ, CD8⁺) – это эффекторные клетки иммунной системы, способные к распознаванию и элиминации чужеродных антигенов. Метаанализ, включавший данные более 2000 пациентов, показал, что низкая плотность CD8⁺ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (Tumor-Infiltrating Lymphocytes – TIL) до и после начала лечения коррелирует со снижением общей и безрецидивной выживаемости у больных КРР. Важно отметить, что прогностическое значение CD8⁺ Т-клеток различается в зависимости от локализации опухоли – их влияние наиболее выражено при правосторонней локализации КРР [5].

Установлены значительные изменения субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль ЦТЛ при КРР. Методом проточной цитометрии показано, что в первичном очаге опухолевого роста у больных КРР III стадии, по сравнению с контрольной группой, снижается доля наивных и терминально-дифференцированных CD8⁺Т-клеток, возрастает относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов центральной и эффекторной памяти. Эти данные свидетельствуют о перераспределении субпопуляций CD8⁺ Т-лимфоцитов в сторону клеток памяти, что может отражать хроническую антигенную стимуляцию в опухолевом микроокружении [6].

Дифференцировка на субпопуляции CD8⁺ Т-лимфоцитов — это сложный многоступенчатый процесс, в результате которого из наивных Т-клеток формируются различные по функциональному состоянию и рецепторному составу группы, такие как центральные клетки памяти, эффекторные клетки памяти и терминально-дифференцированные эффекторные клетки.

Наивные Т-клетки (naïve T-cells – TN, CD45RO⁺CCR7⁺) – это клетки иммунной системы, обладающие высоким пролиферативным потенциалом, которые при наличии антигенной стимуляции приобретают эффекторные функции. Показано, что данная группа клеток у пациентов с КРР локализуется преимущественно в периферической крови и вторичных лимфоидных органах, но практически не обнаруживается в опухолевом микроокружении. При помощи сравнительного фенотипирования CD8⁺ Т-клеток опухоли и периферической крови выявлено, что наивные Т-клетки при презентации опухолевых антигенов быстро активируются и дифференцируются в эффекторные и клетки памяти, инфильтрируя ткань опухоли [7].

Центральные клетки памяти (central memory T-cells – TCM, CD45RO⁺CCR7⁺) локализуются преимущественно в лимфатических органах, обладают высоким пролиферативным потенциалом и способностью к самообновлению. В контексте противоопухолевого иммунитета являются субстратом для дифференцировки в ЦТЛ, о чем в том числе свидетельствует связь повышенного содержания TCM в опухолевых инфильтратах с улучшенной общей выживаемостью пациентов [8].

Основной фракцией являются эффекторные клетки памяти (effector memory T-cells – TEM, CD45RO⁺CCR7⁺), которые характеризуются быстрым функциональным ответом на появление

опухолевых антигенов. Высокая плотность в опухолевой ткани данных клеток коррелирует со сниженным риском прогрессирования заболевания [9].

При длительной антигенной стимуляции, характерной для опухолевого микроокружения при КРР, из ТЕМ формируются терминально-дифференцированные эффекторные клетки (terminally differentiated effector memory T-cells – TEMRA, CD45RA⁺CCR7⁺). Данные клетки экспрессируют маркеры функционального истощения, такие как PD-1 и CD57, при этом обладают выраженной цитотоксичностью и сниженной пролиферативной способностью, что ассоциировано с неблагоприятными иммунными условиями в опухоли [10].

Функциональное состояние CD8⁺ Т-клеток при КРР характеризуется динамическим изменением экспрессивных профилей и переходом от функциональных к выраженно истощенным фенотипам Т-клеток, что отражается на их способности к ответу на антиген в зависимости от стадии заболевания и состояния опухолевого микроокружения (TME). Показано, что увеличение доли таких фенотипов наблюдается при прогрессировании заболевания [11].

Ключевую роль в поддержании гетерогенности и функционального потенциала популяции CD8⁺ Т-лимфоцитов при КРР играет баланс транскрипционных программ, регулирующих эффекторную активность и истощение. Показано, что делеция транскрипционного фактора TCF1 в CD8⁺ Т-клетках приводит к выраженному снижению их численности и нарушению эффекторных функций, включая продукцию IFN-γ и TNF-α, дегрануляцию и экспрессию CD107a, а также к уменьшению уровня перфорина [12].

В свою очередь транскрипционный фактор TOX (thymocyte selection-associated HMG box), благодаря хронической антигенной стимуляции, запускает перепрограммирование эпигенома, обеспечивающее проникновение истощенных Т-клеток (exhausted T-cells – Tex) и повышающее экспрессию рецепторов иммунных контрольных точек. Гиперэкспрессия TOX сопряжена с подавлением пролиферативного потенциала и цитокинового ответа, что соответствует финальной стадии истощения CD8⁺ Т-лимфоцитов. Среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) при КРР выделяется субпопуляция CD8⁺ TIL, в которой обнаруживаются повышенные уровни PD-1 и TIM-3, что связывается с неблагоприятным прогнозом при КРР, так как данная субпопуляция демонстрирует значительную функциональную недостаточность, утрачивая способность к делению и секреции TNF-α, TNF-γ и IL-2. Данные The Cancer Genome Atlas показывают, что экспрессия HAVCR2 (кодирующего TIM-3) была выше, чем PDCD1 (кодирующего PD-1) в терминально истощенных CD8⁺Т-клетках, что предполагает большую специфичность TIM-3 в качестве маркера функционального истощения [13]. Исследования показывают, что у пациентов с КРР на поверхности CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в микроокружении опухоли экспрессия CTLA-4 возрастает в 1,9 раза, а TIM-3 – в 2,5 раза. Кроме того, экспрессия CD57, маркера терминальной дифференцировки Т-клеток увеличивается в 1,9 раза [14].

CD4⁺ Т-хелперы

Т-хелперы (CD4⁺ Т-лимфоциты) – ключевая в регулировании противоопухолевого иммунного ответа субпопуляция. Состав и функциональная направленность CD4⁺ Т-клеток при КРР претерпевает значительные изменения и непосредственно влияет на прогрессирование заболевания [15].

CD4⁺ Т-лимфоциты дифференцируются в несколько основных субпопуляций Т-хелперов (Th), включая Th1, Th2, Th17, Tfh и регуляторные Т-клетки. Изменение соотношения этих субпопуляций в опухолевой ткани при КРР рассматривается как один из ключевых факторов ремоделирования опухолевого иммунного микроокружения и модуляции противоопухолевого иммунного ответа [16].

Th1 клетки характеризуются продукцией IFN-γ, TNF-α, IL-18 и IL-12, экспрессией транскрипционного фактора T-bet, что в опухолевом микроокружении КРР способствует активации цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, естественных киллеров и макрофагов, усиливая противоопухолевый эффект. Некоторые исследования демонстрируют, что уровни Th1 цитокинов значительно повышены в ткани колоректальных аденом по сравнению с нормальной слизистой оболочкой, однако при малигнизации наблюдается выраженное снижение экспрессии IFN-γ, IL-12A и IL-18 [17].

Высокая плотность инфильтрации Th1 клеток в опухоли ассоциирована с благоприятным прогнозом при КРР. Исследования показывают, что уровень Th1 клеток коррелирует с увеличением концентрации в мезентериальной крови IL-12 с одновременным снижением IL-10, что указывает на связь между локальной и системной Th1-опосредованной иммунной реакцией [18].

Известно, что Th1-опосредованный клеточный иммунитет подавляется за счет выработки Th2-клетками IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, которые опосредованно подавляют дифференцировку Th1 клеток и способствуют активации макрофагов, которые, в свою очередь, продуцируют ангиогенные факторы, такие как VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), тем самым способствуя ангиогенезу в ткани опухолей. При этом недавние исследования показали, что высокая плотность Th2-клеток в опухолевой ткани ассоциирована с высокой общей и канцер-специфической выживаемостью, что позволяет расценивать их не только в качестве протуморогенных [19].

Анализ системных уровней цитокинов показал повышение Th2 цитокинов (IL-4, IL-5) в периферической крови пациентов с КРР на 2–3 стадиях, что отражает сдвиг баланса Th1/Th2 в пользу Th2-опосредованного ответа. Концентрации CCL1, CCL11 и CCL26 — хемокинов, ассоциированных с Th2 ответом, значительно повышены у пациентов с IV стадией КРР, что может указывать на активацию проопухолевых функций Th2 клеток на поздних стадиях заболевания [20].

Th17 клетки продуцируют IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22, экспрессируют транскрипционный фактор ROR γ t, способствуют индукции ангиогенеза, рекрутингу миелоидных супрессорных клеток и созданию иммуносупрессивного микроокружения, что приводит к прогрессии опухоли. Плотность данных клеток в опухоли коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Исследования на мышиных моделях продемонстрировали, что дефицит IL-17A приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и снижению инфильтрации миелоидных супрессорных клеток. Известно, что в определенных условиях Th17 цитокины могут оказывать противоопухолевое действие. Экспериментально показано, что цитокины IL-17 и IL-22 обеспечивают устойчивость к колит-ассоциированному КРР за счет подавления экспрессии хемокинов посредством C/EBP β -зависимого пути, приводящего к блокированию инфильтрации эпителия иммунными клетками [21].

Для проявления противоопухолевой активности интратуморальных CD45RO⁺ цитотоксических Т-клеток требуется достаточная инфильтрация опухоли различными субпопуляциями CD4⁺ Т-хелперов, включая Th1, Th2, Th17 и Treg. Выявлено, что дефицит данных субпопуляций в циркулирующей крови у пациентов с КРР приводит к иммуносупрессии. Этот дефицит объясняется уменьшением нескольких фракций Т-хелперов (Th1, Th2, Th17), ответственных за индукцию Т-киллеров (CD8⁺), которые устраняют опухолевые клетки [22]. При этом отмечается, что в опухолевом микроокружении при КРР на ранних стадиях повышается относительное содержание Т-хелперов в 1,4 раза, но снижается доля наивных клеток и эффекторных CD4⁺ клеток в 1,8 раза. Также возрастает экспрессия CD57 в 4,1 раза, CTLA-4 – в 5,5 раза и PD-1 – в 1,8 раза на поверхности CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, способствуя их истощению [23].

Регуляторные Т-клетки

Регуляторные Т-клетки (regulatory T-cells – Treg) – это субпопуляция Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺, являющаяся важным звеном механизма предотвращения аутоиммунных реакций. При КРР Treg демонстрируют парадоксальную роль: с одной стороны, они подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуя прогрессии опухоли; с другой стороны, могут ограничивать хроническое воспаление, связанное с канцерогенезом.

Многие исследования документируют аккумуляцию Treg в опухолевой ткани КРР по сравнению с нормальной слизистой оболочкой. Проонкогенное действие Treg реализуется посредством секреции IL-10, IL-35 и TGF- β , а также CD39/CD73-опосредованной продукции аденозина [24].

В ходе исследования регуляторных Т-клеток в первичном очаге опухолевого роста при КРР методом проточной цитометрии было установлено, что у больных с аденокарциномой толстой кишки наблюдаются значительные изменения в субпопуляционном составе Treg, **характеризующиеся увеличением доли активированных CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ Treg**, что указывает на их важную роль

в механизме локальной иммуносупрессии в опухолевом микроокружении [25].

Экспрессия иммунных контрольных точек на поверхности Treg имеет важное значение для их супрессорной функции [26]. В ряде исследований оценена экспрессия PD-1 (белок программируемой клеточной гибели-1) на Treg опухолевого микроокружения и выявлено, что PD-1+ Treg клетки демонстрируют усиленную супрессорную активность и ассоциированы с подавлением CD8+ Т-клеток *in vivo* и *in vitro* при неизменном количестве Т-клеток [27]. Одновременная экспрессия LAG-3 и TIM-3 идентифицирует особо мощную субпопуляцию Treg, которая более эффективно подавляет провоспалительную активацию макрофагов по сравнению с LAG-3-TIM-3- Treg клетками [28].

Прогностическое значение Treg при КРР остается предметом дискуссий. Высокие уровни интралимфатических Treg коррелируют с неблагоприятным прогнозом, сниженной эффективностью иммунотерапии и меньшей общей выживаемостью в некоторых исследованиях. Однако другие работы продемонстрировали, что высокая плотность Treg инфильтрации ассоциирована с улучшенной выживаемостью при КРР [29]. Это кажущееся противоречие может объясняться гетерогенностью Treg популяций, различиями в методологии их идентификации, специфическим микроокружением первичной опухоли кишечника и взаимодействием Treg с другими иммунными клетками.

Важно отметить, что Treg могут оказывать защитное действие, блокируя хроническое воспаление, индуцированное кишечной микробиотой, которое в противном случае способствовало бы проангиогенным и проонкогенным эффектам [30]. Кроме того, определенные субпопуляции Treg могут секретировать не только супрессорные, но и провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины (IFN- γ , IL-2).

В контексте КРР все больше внимания привлекает вопрос истощения регуляторных Т-клеток и их участия в формировании «exhausted» – иммунного ландшафта. В ткани первичной опухоли субпопуляционный состав Т-лимфоцитов смещается в сторону клеток эффекторной памяти и терминально-дифференцированных клеток. Показано, что данный эффект обусловлен повышенной коэкспрессией на поверхности Treg белка программируемой клеточной гибели-1 и индуцируемого Т-клеточного стимулятора ICOS [31].

Тканерезистентные Т-клетки памяти (Tissue-resident memory T cells, Trm)

Данная субпопуляция Т-лимфоцитов инфильтрирует ткани и обеспечивает локальную иммунную защиту, характеризуется экспрессией интегрина CD103 (α E β 7) и CD69, а также транскрипционных факторов Hobit (Homolog of Blimp-1 in T cells) и Blimp-1. Показано, что при колоректальном раке субпопуляция CD8+CD103+ лимфоцитов имеет высокую плотность среди клеток опухолевого микроокружения. Данные клетки характеризуются повышенной экспрессией гранзимов и перфорина, а также одновременно экспрессируют ряд молекул иммунных контрольных точек, включая PD-1, LAG-3 и TIM-3 [32].

Недавнее исследование выявило, что количество CD103+CD8+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов является благоприятным предиктивным фактором общей и безрецидивной выживаемости при КРР. Анализ инфильтрирующих опухоль иммунных клеток КРР с помощью секвенирования единичных клеток выявил значительно повышенную экспрессию ZNF683 (цинкового пальцевого белка 683) в Trm клетках. ZNF683+ Trm клетки демонстрировали повышенную экспрессию цитотоксических цитокинов, молекул иммунных контрольных точек и активированную Т клеточного рецептора (TCR) и IFN- γ сигнализацию, что предполагает их активную антитуморогенную роль [33].

Недавно был открыт новый механизм усиления цитотоксичности CD103+ Т-клеток через взаимодействие с CD61 (интегрин β 3). CD61 функционально комбинируется с CD103 в Т-клеточном синаптическом ответе для промотирования противоопухолевых Т-клеточных ответов. Опухолеспецифические CD61+ Т-клетки демонстрируют значительно повышенную экспрессию цитолитического дегрануляционного маркера CD107a, улучшенную цитотоксичность и способность контролировать рост опухоли [34].

Современные данные свидетельствуют о том, что **тканерезидентные CD8+ Trm-клетки в опухолях толстой кишки представлены функционально и фенотипически неоднородной популяцией,**

включающей как клетки с характеристиками **предварительного истощения (pf-Trm)**, так и **терминально истощённые CD8⁺ Т-клетки (Tex)**. В крупном исследовании с применением **одномасштабной транскриптомики и проточной цитометрии** у пациентов с KPP были выделены подтипы CD8⁺ Т-клеток на основе ко-экспрессии PD-1, Tim-3, CD39 и CD103: **PD-1⁺Tim-3⁻CD103⁺CD8⁺ клетки были отнесены к pf-Trm**, тогда как **PD-1⁺Tim-3⁺CD103⁺CD8⁺ клетки представляли собой терминально истощённые Tex-клетки**. На ранних стадиях KPP pf-Trm демонстрировали высокую функциональную активность и участие в местном иммунном надзоре и презентации антигена, тогда как при прогрессировании опухоли их функциональные возможности снижались, отражая переход к истощённому состоянию [35].

Показано, что в колоректальной аденокарциноме значительная часть CD103⁺CD8⁺ Trm ко-экспрессирует несколько чек-поинтов, ассоциируемых с истощением (PD 1, Tim 3, TIGIT, CTLA 4), а также CD39, при этом именно CD39⁺CD103⁺CD8⁺ клетки обогащены опухолеспецифической реактивностью. Важно, что экспрессия этих молекул сама по себе не означает полной утраты эффекторной функции: предистощённые Trm на ранних стадиях заболевания сочетают «exhaustion подобный» фенотип с выраженной цитотоксичностью и пролиферативным потенциалом, тогда как по мере прогрессирования KPP и хронизации антигенной стимуляции формируется пул терминально истощённых Tex с глубокой функциональной недостаточностью.

Эти результаты хорошо коррелируют с ранее опубликованными данными о роли CD69⁺CD103⁺CD8⁺ Trm-клеток при KPP. В одном из недавних исследований было продемонстрировано, что двойные позитивные CD69⁺CD103⁺CD8⁺ Trm (DP-Trm) преимущественно инфильтрируют опухолевую ткань на ранних стадиях первичной опухоли и при отсутствии признаков лимфогенного метастазирования, характеризуются более высокой цитотоксической активностью и ассоциируются с лучшими клиническими исходами по сравнению с альтернативными Trm-популяциями [36]. DP-Trm, несмотря на повышенную экспрессию молекул иммунных контрольных точек, посредством Fas/FasL-зависимых механизмов сохраняют способность к эффективному уничтожению опухолевых клеток, демонстрируют повышенную пролиферативную активность и участвуют в формировании третичных лимфоидных структур за счет секреции хемокина CXCL13, что способствует рекрутированию В-лимфоцитов в ткань опухоли. Таким образом, можно рассматривать DP-Trm как предистощенную субпопуляцию Т-лимфоцитов, которая при длительной антигенной стимуляции может постепенно трансформироваться в более истощенные Tex-клетки.

Динамический характер истощения Trm подтверждён и клиническими данными о CD103⁺CD8⁺ Trm при KPP. В когортном исследовании 306 пациентов высокая инфильтрация CD103⁺CD8⁺ Trm в первичной опухоли ассоциировалась с более ранней стадией, отрицательной экспрессией VEGF и достоверным улучшением общей и безрецидивной выживаемости; при этом CD103⁺CD8⁺ Trm были независимым благоприятным прогностическим фактором и предиктором меньшего риска развития метастазов в печень. В метастатических очагах печени высокая плотность CD103⁺CD8⁺ Trm также коррелировала с более благоприятным прогнозом, тогда как снижение доли этих клеток и одновременный рост пула PD 1⁺Tim 3⁺ истощённых CD8⁺ Т лимфоцитов отражали формирование более иммуносупрессивного микроокружения [37]. Совокупность этих данных указывает, что потеря функционально активных Trm и накопление терминально истощённых Tex являются ключевыми чертами иммунного ремоделирования при прогрессирующем KPP.

Нетрадиционные субпопуляции Т-лимфоцитов

Важную роль в контроле опухолевого роста играют нетрадиционные субпопуляции, такие как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и инвариантные естественные киллерные Т-клетки (invariant natural killer T-cells – iNKT). $\gamma\delta$ Т-лимфоциты представляют собой особую субпопуляцию Т-клеток, которые несут $\gamma\delta$ -цепи в своем TCR вместо обычного $\alpha\beta$ -TCR и совмещают свойства врожденного и адаптивного иммунитета. Основными подмножествами данной субпопуляции являются V γ 9 δ 2 и V δ 1 клетки, локализующиеся преимущественно в тканях и обладающие различной чувствительностью к опухолевым антигенам, что является определяющим фактором их функциональной специализации. Противоопухолевое

действие их связано с опосредованным TCR узнаванием стресс-антигенов, распознавание через активирующие NK-рецепторы, антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, секрецию цитотоксических молекул (перфорин, гранзимы) и провоспалительных цитокинов IFN- γ и TNF- α , что способствует уничтожению опухолевых клеток и активации иных компонентов иммунной системы [38].

iNKT характеризуются наличием полуинвариантного T-клеточного рецептора, включающего консервативную α -цепь (V α 24-J α 18 у человека), и распознают липидные антигены, представленные молекулой CD1d на поверхности антиген-презентирующих клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги.

Противоопухолевый потенциал iNKT-клеток был впервые выявлен в экспериментальных моделях, где было показано, что именно эта популяция отвечает за выраженный антиметастатический эффект α -галактозилцерамида (α -GalCer) в печени. Этот гликолипид связывается с CD1d и вызывает активацию практически всех iNKT-клеток как у мышей, так и у человека, приводя к быстрому высвобождению цитокинов. В дальнейшем было продемонстрировано, что человеческие кишечные iNKT-клетки обладают прямой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток толстой кишки. Как циркулирующие, так и тканевые iNKT-клетки эффективно уничтожали линии клеток KPP и первичные опухолевые эпителиальные клетки пациентов. Основным механизмом цитотоксичности являлось высвобождение перфорина и гранзимов, при этом вклад CD1d-зависимого распознавания был частичным. Кроме того, при взаимодействии с опухолевыми клетками iNKT-клетки экспрессировали Fas-лиганд и TRAIL, что также способствовало индукции апоптоза и гибели трансформированных клеток [39].

В экспериментах на мышиных моделях установлено, что комбинированное использование при иммунотерапии агониста iNKT-клеток α -GalCer совместно с ингибиторами контрольной точки PD-1 приводит к усилению противоопухолевого действия. Данные эффекты связаны со значительным усилением инфильтрации опухолевой ткани различными популяциями иммунных клеток, в том числе цитотоксическими Т-лимфоцитами и инвариантными NKT-клетками, а также снижением уровня экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток [40].

Заключение.

Исследования субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при КРР сегодня является интенсивно развивающейся областью онкоиммунологии, переосмысляющей представления о противоопухолевом иммунном ответе и подходах к иммунотерапии. Актуальность данного направления существенно выросла на фоне внедрения иммунотерапии, в частности, при лечении КРР, в рутинную клиническую практику и постоянного расширения арсенала иммуномодулирующих лекарственных средств. Исследования опухолевого микроокружения при КРР демонстрируют разветвленную сеть взаимодействий между различными субпопуляциями Т-клеток, включая цитотоксические лимфоциты, Т-хелперы различных подтипов, Treg, тканерезистентные клетки памяти, а также нетрадиционные популяции, такие как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и iNKT-клетки.

Современное представление о противоопухолевом иммунитете при КРР опирается на интеграцию нескольких ключевых блоков характеристик: молекулярно-генетического профиля опухоли (MSI-статус, мутационная нагрузка), транскриптомных подтипов (CMS-классификация), иммунологического ландшафта (Immunoscore, качественно-количественный состав инфильтрирующих лимфоцитов) и функционального спектра Т-клеточных субпопуляций (соотношение эффекторных и истощенных клеток). В этих условиях приоритетным направлением становится разработка персонализированных иммунотерапевтических стратегий, основанных на детальном иммунологическом и молекулярно-генетическом профилировании опухоли и опухолевого микроокружения.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Миронов А.А. – написание статьи, анализ литературы (40%).

Крюкова В.В. – написание статьи, анализ литературы (40%).

Цепелев В.Л. – написание статьи, редактирование текста (20%).

Список литературы:

1. Morgan E., Arnold M., Gini A., Lorenzoni V., Cabasag C.J. et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023; 72 (2): 338–344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
2. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*. 2021; 325 (7): 669–685. doi: 10.1001/jama.2021.0106.
3. He T., Hu C., Li S., Fan Y., Xie F. et al. The role of CD8+ T-cells in colorectal cancer immunotherapy. *Heliyon*. 2024; 10 (12): e32549. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33144.
4. Wang F., Lu S., Cao D., Qian J., Li C. et al. Prognostic and predictive value of Immunoscore and its association with circulating tumor DNA in stage II colorectal cancer. *OncoImmunology*. 2023; 12 (1): 2161167. doi:10.1080/2162402X.2022.2161167.
5. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Изменения субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии ко-ингибирующих молекул на их поверхности при колоректальном раке III стадии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69 (3): 18–24. doi:10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.18-24.
6. Masuda K., Kornberg A., Miller J., Lin S., Suek N. et al. Multiplexed single-cell analysis reveals prognostic and nonprognostic T cell types in human colorectal cancer. *JCI Insight*. 2022; 7 (24): e154646. doi: 10.1172/jci.insight.154646.
7. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8+tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
8. Rahimi R.A., Luster A.D. Redefining memory T cell subsets. *Trends in Immunology*. 2020; 41 (8): 645–648. doi:10.1016/j.it.2020.06.003.
9. Huang H., Ge J., Fang Z., Wu S., Jiang H. et al. Precursor exhausted CD8+ T cells in colorectal cancer are associated with patient survival and immunotherapy response. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2024; 6 (15): 1362140 doi: 10.3389/fimmu.2024.1362140.
10. Zhang L., Yu X., Zheng L., Zhang Y., Li Y. et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer. *Nature*. 2018; 564 (7735): 268–272. doi:10.1038/s41586-018-0694-x.
11. Jadhav R.R., Im S.J., Hu B., Hashimoto M., Li P. et al. Epigenetic signature of PD-1+ TCF1+ CD8 T cells that act as resource cells during chronic viral infection and cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116 (28): 14113–14118. doi: 10.1073/pnas.1903520116.
12. Thommen D.S., Schumacher T.N. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell*. 2018; 33 (4): 547–562. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.012.
13. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Экспрессия иммунных контрольных точек Т-лимфоцитами опухолевого микроокружения при раке толстой кишки. *Молекулярная медицина*. 2025; 6: 3–9. doi:10.29296/24999490-2025-06-01.
14. Galon J., Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories. *Immunity*. 2020; 52 (1): 55–81. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
15. Andreu-Sanz D., Kobold S. Role and Potential of Different T Helper Cell Subsets in Adoptive Cell Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023 15 (6): 1650. doi: 10.3390/cancers15061650.
16. Silinskaite U., Valciukiene J., Jakubauskas M., Poskus T. The Immune Environment in Colorectal Adenoma: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2025; 13 (3): 699. doi:10.3390/biomedicines13030699.
17. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell

- densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
18. An Q., Duan L., Wang Y., Wang F., Liu X. et al. Role of CD4⁺ T cells in cancer immunity: a single-cell sequencing exploration of tumor microenvironment. *Journal of Translational Medicine*. 2025; 23 (1): 179. doi: 10.1186/s12967-025-06167-1.
 19. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
 20. Czajka-Francuz P., Cisoń-Jurek S., Czajka A., Kozaczka M., Wojnar J. et al. Systemic Interleukins' Profile in Early and Advanced Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Dec. 23; 23 (1): 124. doi: 10.3390/ijms23010124.
 21. Xing C., Duan T., Li L., Chen L., Zhang P. et al. TH17 cells regulate chemokine expression in epithelial cells through C/EBP β and dictate host sensitivity to colitis and cancer immunity. *Science Advanced*. 2025 Aug.; 11 (31): eads3530. doi: 10.1126/sciadv.ads3530.
 22. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бондаренко Е.С., Ульянова Е.П., Ситковская А.О. Особенности локального и системного иммунитета и характеристики раковых стволовых клеток у пациентов с различной стадией, динамикой и прогнозом колоректальной карциномы. *Медицинская иммунология*. 2022; 24 (1): 121–134. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COL-2352>.
 23. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Субпопуляции Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке. *Патогенез*. 2024; 22 (4): 44–48. doi:10.25557/2310-0435.2024.04.44-48.
 24. Arstin Revilla S., Kranenburg O., Coffey P.J. Colorectal Cancer-Infiltrating Regulatory T Cells: Functional Heterogeneity, Metabolic Adaptation, and Therapeutic Targeting. *Frontiers of Immunology*. 2022 Jul. 8; 13: 903564. doi: 10.3389/fimmu.2022.903564.
 25. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Регуляторные Т-клетки в первичном очаге опухолевого роста при колоректальном раке. *Успехи молекулярной онкологии*. 2025; 12 (4): 100–108. doi: 10.17650/2313-805X-2025-12-4-100-108.
 26. Li D.Y., Xiong X.Z. ICOS⁺ Tregs: A Functional Subset of Tregs in Immune Diseases. Erratum in: *Frontiers of Immunology*. 2021 May 12; 12: 701515. doi: 10.3389/fimmu.2021.701515.
 27. Tan C.L., Kuchroo J.R., Sage P.T., Liang D., Francisco L.M. et al. PD-1 restraint of regulatory T cell suppressive activity is critical for immune tolerance. *The Journal of Experimental Medicine*. 2021 Jan. 4; 218 (1): e20182232. doi: 10.1084/jem.20182232.
 28. Poschel D.B., Klement J.D., Merting A.D., Lu C., Zhao Y. et al. PD-L1 restrains PD-1+Nrp1^{lo} Treg cells to suppress inflammation-driven colorectal tumorigenesis. *Cell Reports*. 2024 Oct. 22; 43 (10): 114819. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114819.
 29. Kuwahara T., Hazama S., Suzuki N., Yoshida S., Tomochika S. et al. Intratumoural-infiltrating CD4⁺ and FOXP3⁺ T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2019 Nov.; 121 (11): 983–984. doi: 10.1038/s41416-019-0605-4.
 30. Figliuolo da Paz V.R., Jamwal D.R., Kiela P.R.. Intestinal Regulatory T Cells. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2021; 1278: 141–190. doi: 10.1007/978-981-15-6407-9_9.
 31. Yu H., Yang R., Li M., Li D., Xu Y. The role of Treg cells in colorectal cancer and the immunotherapy targeting Treg cells. *Frontiers of Immunology*. 2025 Apr. 16; 16: 1574327. doi: 10.3389/fimmu.2025.1574327.
 32. Xiao Y., Yang Q.C., Sun Z.J. Tissue-Resident Memory T Cells: Pioneering New Avenues in Cancer Immunotherapy. *Cancer Medicine*. 2025 Dec.; 14 (23): e71429. doi: 10.1002/cam4.71429.
 33. Kitakaze M., Uemura M., Hara T., Chijimatsu R., Motooka D. et al. Cancer-specific tissue-resident memory T-cells express ZNF683 in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2023 May; 128 (10):

1828–1837. doi: 10.1038/s41416-023-02202-4.

34. Hamid M.H.B.A., Cespedes P.F., Jin C., Chen J.L., Gileadi U. et al. Unconventional human CD61 pairing with CD103 promotes TCR signaling and antigen-specific T cell cytotoxicity. *Nature Immunology*. 2024 May; 25 (5): 834–846. doi: 10.1038/s41590-024-01802-3.
35. Wu H., Fan P.W., Feng Y.N., Chang C., Gui T. et al. Role of T cell exhaustion and tissue-resident memory T cells in the expression and prognosis of colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2025 Aug. 5; 15 (1): 28503. doi: 10.1038/s41598-025-14409-x.
36. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8+ tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
37. Liu S., Wang P., Wang P., Zhao Z., Zhang X. et al. Tissue-resident memory CD103+CD8+ T cells in colorectal cancer: its implication as a prognostic and predictive liver metastasis biomarker. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2024 Jul. 2; 73 (9): 176. doi: 10.1007/s00262-024-03709-2.
38. Simões A.E., Di Lorenzo B., Silva-Santos B. Molecular Determinants of Target Cell Recognition by Human $\gamma\delta$ T Cells. *Frontiers of Immunology*. 2018 Apr. 27; 9: 929. doi: 10.3389/fimmu.2018.00929.
39. Díaz-Basabe A., Burrello C., Lattanzi G., Botti F., Carrara A. et al. Human intestinal and circulating invariant natural killer T cells are cytotoxic against colorectal cancer cells via the perforin-granzyme pathway. *Molecular Oncology*. 2021 Dec.; 15 (12): 3385–3403. doi: 10.1002/1878-0261.13104.
40. Bae E.A., Seo H., Kim B.S., Choi J., Jeon I. et al. Activation of NKT Cells in an Anti-PD-1-Resistant Tumor Model Enhances Antitumor Immunity by Reinvigorating Exhausted CD8 T Cells. *Cancer Research*. 2018 Sep. 15; 78 (18): 5315–5326. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0734.

References

1. Morgan E., Arnold M., Gini A., Lorenzoni V., Cabasag C.J. et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023; 72 (2): 338–344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
2. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*. 2021; 325 (7): 669–685. doi: 10.1001/jama.2021.0106.
3. He T., Hu C., Li S., Fan Y., Xie F. et al. The role of CD8+ T-cells in colorectal cancer immunotherapy. *Heliyon*. 2024; 10 (12): e32549. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33144.
4. Wang F., Lu S., Cao D., Qian J., Li C. et al. Prognostic and predictive value of Immunoscore and its association with circulating tumor DNA in stage II colorectal cancer. *OncoImmunology*. 2023; 12 (1): 2161167. doi:10.1080/2162402X.2022.2161167.
5. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Changes in subpopulation composition of infiltrating cytotoxic T-lymphocytes and expression of co-inhibitory molecules in colorectal cancer stage III. *Patological Physiology and Experimental Therapy*. 2025; 69 (3): 18–24. doi:10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.18-24. in Russian.
6. Masuda K., Kornberg A., Miller J., Lin S., Suek N. et al. Multiplexed single-cell analysis reveals prognostic and nonprognostic T cell types in human colorectal cancer. *JCI Insight*. 2022; 7 (24): e154646. doi: 10.1172/jci.insight.154646.
7. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8+tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
8. Rahimi R.A., Luster A.D. Redefining memory T cell subsets. *Trends in Immunology*. 2020; 41 (8): 645–648. doi:10.1016/j.it.2020.06.003.
9. Huang H., Ge J., Fang Z., Wu S., Jiang H. et al. Precursor exhausted CD8+ T cells in colorectal cancer are associated with patient survival and immunotherapy response. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2024; 6 (15): 1362140 doi: 10.3389/fimmu.2024.1362140.
10. Zhang L., Yu X., Zheng L., Zhang Y., Li Y. et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells

- in colorectal cancer. *Nature*. 2018; 564 (7735): 268–272. doi:10.1038/s41586-018-0694-x.
11. Jadhav R.R., Im S.J., Hu B., Hashimoto M., Li P. et al. Epigenetic signature of PD-1+ TCF1+ CD8 T cells that act as resource cells during chronic viral infection and cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116 (28): 14113–14118. doi: 10.1073/pnas.1903520116.
 12. Thommen D.S., Schumacher T.N. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell*. 2018; 33 (4): 547–562. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.012.
 13. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Expression of immune checkpoints by T lymphocytes in the tumor microenvironment of colon cancer *Molecular Medicine*. 2025; 6: 3–9. doi:10.29296/24999490-2025-06-01. in Russian.
 14. Galon J., Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories. *Immunity*. 2020; 52 (1): 55–81. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
 15. Andreu-Sanz D., Kobold S. Role and Potential of Different T Helper Cell Subsets in Adoptive Cell Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023 15 (6): 1650. doi: 10.3390/cancers15061650.
 16. Silinskaite U., Valciukiene J., Jakubauskas M., Poskus T. The Immune Environment in Colorectal Adenoma: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2025; 13 (3): 699. doi:10.3390/biomedicines13030699.
 17. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
 18. An Q., Duan L., Wang Y., Wang F., Liu X. et al. Role of CD4+ T cells in cancer immunity: a single-cell sequencing exploration of tumor microenvironment. *Journal of Translational Medicine*. 2025; 23 (1): 179. doi: 10.1186/s12967-025-06167-1.
 19. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
 20. Czajka-Francuz P., Cisoń-Jurek S., Czajka A., Kozaczka M., Wojnar J. et al. Systemic Interleukins' Profile in Early and Advanced Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Dec. 23; 23 (1): 124. doi: 10.3390/ijms23010124.
 21. Xing C., Duan T., Li L., Chen L., Zhang P. et al. TH17 cells regulate chemokine expression in epithelial cells through C/EBP β and dictate host sensitivity to colitis and cancer immunity. *Science Advanced*. 2025 Aug.; 11 (31): eads3530. doi: 10.1126/sciadv.ads3530.
 22. Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Bondarenko E.S., Uljanova E.P., Sitkovskaya A.O. Characteristics of local and system immunity, and features of cancer stem cells in patients with different stage, dynamics and prognosis of colorectal carcinoma. *Medical Immunology (Russia)*. 2022; 24 (1): 121–134. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COL-2352>. in Russian.
 23. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. T helper subpopulations in regional lymph nodes in colorectal cancer. *Patogenez*. 2024; 22 (4): 44–48. doi:10.25557/2310-0435.2024.04.44-48. in Russian.
 24. Aristin Revilla S., Kranenburg O., Coffey P.J. Colorectal Cancer-Infiltrating Regulatory T Cells: Functional Heterogeneity, Metabolic Adaptation, and Therapeutic Targeting. *Frontiers of Immunology*. 2022 Jul. 8; 13: 903564. doi: 10.3389/fimmu.2022.903564.
 25. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Regulatory T cells in the primary tumor growth lesion in colorectal cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2025; 12 (4): 100–108. doi: 10.17650/2313-805X-2025-12-4-100-108. in Russian.
 26. Li D.Y., Xiong X.Z. ICOS+ Tregs: A Functional Subset of Tregs in Immune Diseases. Erratum in: *Frontiers of Immunology*. 2021 May 12; 12: 701515. doi: 10.3389/fimmu.2021.701515.
 27. Tan C.L., Kuchroo J.R., Sage P.T., Liang D., Francisco L.M. et al. PD-1 restraint of regulatory T cell suppressive activity is critical for immune tolerance. *The Journal of Experimental Medicine*. 2021 Jan. 4;

- 218 (1): e20182232. doi: 10.1084/jem.20182232.
28. Poschel D.B., Klement J.D., Merting A.D., Lu C., Zhao Y. et al. PD-L1 restrains PD-1+Nrp1^{lo} Treg cells to suppress inflammation-driven colorectal tumorigenesis. *Cell Reports*. 2024 Oct. 22; 43 (10): 114819. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114819.
 29. Kuwahara T., Hazama S., Suzuki N., Yoshida S., Tomochika S. et al. Intratumoural-infiltrating CD4⁺ and FOXP3⁺ T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2019 Nov.; 121 (11): 983–984. doi: 10.1038/s41416-019-0605-4.
 30. Figliuolo da Paz V.R., Jamwal D.R., Kiela P.R. Intestinal Regulatory T Cells. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2021; 1278: 141–190. doi: 10.1007/978-981-15-6407-9_9.
 31. Yu H., Yang R., Li M., Li D., Xu Y. The role of Treg cells in colorectal cancer and the immunotherapy targeting Treg cells. *Frontiers of Immunology*. 2025 Apr. 16; 16: 1574327. doi: 10.3389/fimmu.2025.1574327.
 32. Xiao Y., Yang Q.C., Sun Z.J. Tissue-Resident Memory T Cells: Pioneering New Avenues in Cancer Immunotherapy. *Cancer Medicine*. 2025 Dec.; 14 (23): e71429. doi: 10.1002/cam4.71429.
 33. Kitakaze M., Uemura M., Hara T., Chijimatsu R., Motooka D. et al. Cancer-specific tissue-resident memory T-cells express ZNF683 in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2023 May; 128 (10): 1828–1837. doi: 10.1038/s41416-023-02202-4.
 34. Hamid M.H.B.A., Cespedes P.F., Jin C., Chen J.L., Gileadi U. et al. Unconventional human CD61 pairing with CD103 promotes TCR signaling and antigen-specific T cell cytotoxicity. *Nature Immunology*. 2024 May; 25 (5): 834–846. doi: 10.1038/s41590-024-01802-3.
 35. Wu H., Fan P.W., Feng Y.N., Chang C., Gui T. et al. Role of T cell exhaustion and tissue-resident memory T cells in the expression and prognosis of colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2025 Aug. 5; 15 (1): 28503. doi: 10.1038/s41598-025-14409-x.
 36. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8⁺ tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
 37. Liu S., Wang P., Wang P., Zhao Z., Zhang X. et al. Tissue-resident memory CD103+CD8⁺ T cells in colorectal cancer: its implication as a prognostic and predictive liver metastasis biomarker. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2024 Jul. 2; 73 (9): 176. doi: 10.1007/s00262-024-03709-2.
 38. Simões A.E., Di Lorenzo B., Silva-Santos B. Molecular Determinants of Target Cell Recognition by Human $\gamma\delta$ T Cells. *Frontiers of Immunology*. 2018 Apr. 27; 9: 929. doi: 10.3389/fimmu.2018.00929.
 39. Díaz-Basabe A., Burrello C., Lattanzi G., Botti F., Carrara A. et al. Human intestinal and circulating invariant natural killer T cells are cytotoxic against colorectal cancer cells via the perforin-granzyme pathway. *Molecular Oncology*. 2021 Dec.; 15 (12): 3385–3403. doi: 10.1002/1878-0261.13104.
 40. Bae E.A., Seo H., Kim B.S., Choi J., Jeon I. et al. Activation of NKT Cells in an Anti-PD-1-Resistant Tumor Model Enhances Antitumor Immunity by Reinvigorating Exhausted CD8 T Cells. *Cancer Research*. 2018 Sep. 15; 78 (18): 5315–5326. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0734.

Информация об авторах:

1. **Миронов Андрей Александрович**, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: amadinionio@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-5841-3815.
2. **Крюкова Виктория Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: oigen72@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
3. **Цепелев Виктор Львович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.

Author information:

1. **Mironov A.A.**, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery with a course in pediatric surgery, e-mail: amadinionio@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-5841-3815.
2. **Kryukova V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a course in pediatric surgery, e-mail: oigen72@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
3. **Tsepelev V.L.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a course in pediatric surgery, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_175

УДК: 616.8-009.7-039.13

3.1.24 – Неврология.

¹Вишнякова Е.М., ²Широков В.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ОТРАЖЕННОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства

здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ФБУН "Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Россия, Московская область, городское поселение Мытищи, улица Семашко, дом 2

Резюме. В статье проанализированы теоретические и экспериментальные вопросы отраженной соматической боли. Для объективизации отраженного болевого синдрома обосновано использование метода картирования боли.

Ключевые слова: соматическая отраженная боль, «Таксономия боли» Международной ассоциации по изучению боли (IASP), картирование боли

¹Vishnyakova E.M., ²Shirokov V.A.

CLINICAL ASPECTS OF DIAGNOSING OF REFERRED SOMATIC PAIN

¹Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St.,

Chita, Russia, 672000;

²Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, 2 Semashko St., Mytishchi, Moscow Region, Russia, 141014

Abstract. The article analyzes the theoretical and experimental issues of referred somatic pain. To objectify the reflected pain syndrome, the use of the pain mapping method is justified.

Keywords: somatic referred pain, «Taxonomy of pain» from the International Association for the Study of Pain (IASP), pain mapping

В настоящее время опубликованы многочисленные экспериментальные и клинические исследования на добровольцах и пациентах, свидетельствующие об определенных закономерностях формирования отраженной боли. Поскольку эти болевые синдромы не сопровождаются неврологическими дефицитами, то некоторыми специалистами диагностируются «псевдо-радикулопатия», «псевдо-ишиас» и другие диагнозы, уводящие в сторону от понимания патогенеза болевого синдрома. Существующая подмена понятий создает видимость высокого распространения радикулярной боли и освобождает врачей от поиска причины болевого синдрома. Следует отметить, что в существующих отечественных клинических рекомендациях также недостаточное внимание уделено отраженным соматическим болевым синдромам.

В приведенном литературном обзоре предпринята попытка экспериментального и клинического анализа проблемы отраженной соматической боли, направленная на улучшение диагностики скелетно-мышечных болевых синдромов.

Термин «отраженная боль» (ОБ) является давним, но актуальным термином, включенным в текущую версию «Таксономии боли» Международной ассоциации по изучению боли (IASP) [1, 2], в которой приводится систематизация болевых синдромов. В данной классификации он представлен двумя вариантами – отраженной соматической (ОСБ) и отраженной висцеральной болью.

В специализированной литературе, посвященной отраженному скелетно-мышечному болевому синдрому, помимо определения «мышечно-скелетная отраженная боль» используются дефиниции:

«склеротомная боль», «склеротомная отраженная боль» и др [3, 4].

Название «отраженная боль» является переводом с английского языка исходного термина «referred pain», который не проходил лингвистическую проверку на русском на смысловое соответствие. В источниках на немецком языке дополнительно для ОБ используется более удачный для понимания клинической картины термин – «переносная боль» («übertragener Schmerz»), в смысле боль, перемещённая, перенесённая в пространстве, в который заложен важный клинический аспект ОБ – ее пространственное удаление от источника.

Аналогично другим болям, по современным представлениям, ОБ – это многомерный феномен, заключающийся в ментальной проекции боли субъектом, находящимся в сознании [5]. В свою очередь, спецификой ОБ является особый характер проекции ОБ в виде дистопии боли [6], т. е. несовпадения боли с местом повреждения, который объясняется с разных позиций – как ошибка и как особенность проекции. Последнее вытекает из поиска «биологического замысла» ОБ, который является предметом рассуждений в нейрофилософии, занимающейся, в частности, рассмотрением нейроанатомии, нейрофизиологии с позиции значения для организма. Имеется предположение, что он заложен в стратификации цели глубокой соматической и висцеральной чувствительности:

- 1) при обычных, физиологических чувствительных сигналах цель – необходимое болевое «молчание» сомы и висцеры;
- 2) при повреждении, но в допустимой степени, цель – оповещение разума об этом с помощью локальной боли;
- 3) целью появления ОБ может быть презентация разуму информации о чрезмерном повреждении сомы и висцеры с помощью увеличения сигнала о нем в результате суммирования площади, интенсивности локальной и отраженной боли.

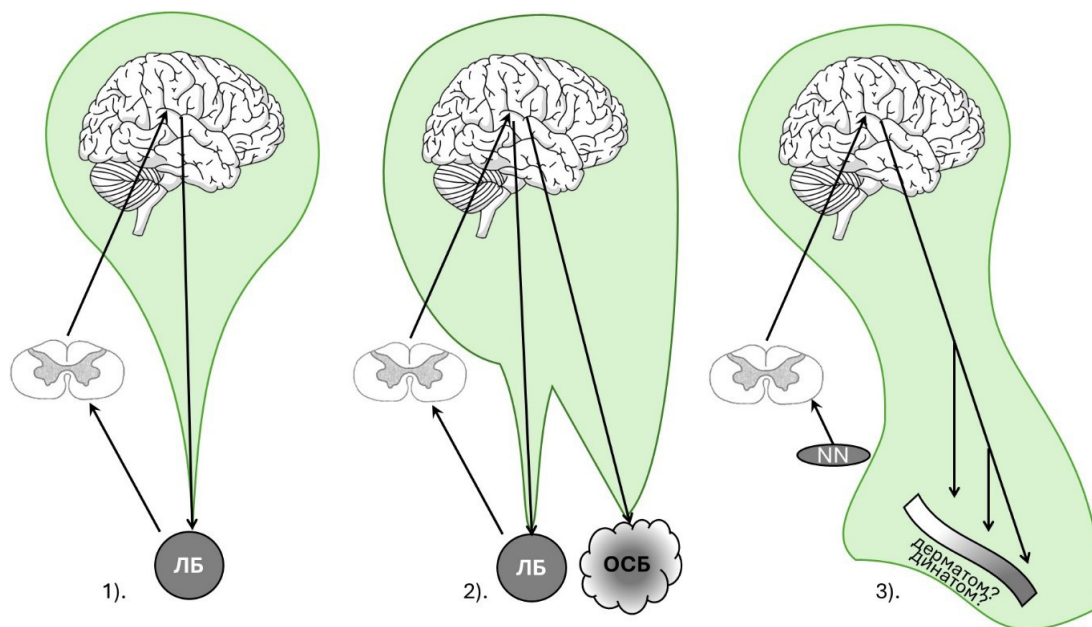


Рис. 1. Примеры ментального проецирования боли на тело: 1) локальная боль (ЛБ), которая совпадает с местом, где возникла ноцицепция; 2) локальная боль при раздражении ноцицепторов глубоких тканей тела и ее ОСБ; 3) проекция радикулярной боли – антидромное продвижение импульса дает ментальную проекцию в виде ощущения последовательного прохождения боли в метамере в дистальном направлении, NN – nervi nervorum

С позиции нейрофизиологического обоснования значения чувствительности в обработке

информации, масштабирование боли при ОБ правдоподобнее представлять не ошибкой деятельности мозга в определении локализации источника, как это рассматривается в теории конвергенции-проекции референтной/отраженной боли, – а нужным, нейробиологическим механизмом сигнализации о повреждении тканей, которые имеют фоновое болевое «молчание».

Для отраженной боли также характерны следующие черты:

- формируется на основе переработанных в центральной нервной системе ноцицептивных чрезмерных сигналов (см. рис. 1), т. е. «сигналов повреждения», от достаточно для этого иннервированных частей висцеры и глубокой сомы (некоторые структуры сомы и висцеры не способны вызывать ОБ);

- относится к ноцицептивному фенотипу боли и не может существовать без телесного ноцицептивного источника, в отличие, например, от галлюцинаций боли.

Ключевым звеном переработки ноцицептивных импульсов на уровне сегмента спинного мозга предполагается вовлечение полей молчащих рецепторов ноцицептивно-специфических и широкодиапазонных нейронов в пластинах I–VI заднего рога. Влияние болевого анамнеза, хронизация боли добавляет корректировку сегментарным процессам со стороны головного мозга за счет центральной сенситизации и модуляции боли [6, 8, 9].

В клинических терминах под ОБ понимают болевое ощущение, которое определяется в области, отличной от места ноцицептивной стимуляции [3]. Альтернативным является определение с использованием неврологической терминологии – ОБ определяется в месте, иннервируемом нервом, отличным (т. е. другим нервом или ветвью нерва со своей личной зоной иннервации) от того, который иннервирует источник боли [10]. Пространственно, ОБ возникает в области, которая либо удалена от источника боли («расщеплена» на локальную и ОБ), либо непосредственно смежна с ним (моноклитная боль, слияние локальной боли с её ОБ), но эти два местоположения боли обособлены друг от друга на основе их различных источников невральная иннервации (см. рис. 1). Чтобы отграничить ОБ от схожих по формальным признакам понятий или имитаций, следует их обозначить:

- радикулярная боль проецируется в область метамера, (часто в дистальный отдел), которое иннервируется другим нервом, нежели источник (корешок/спинно-мозговой нерв иннервируется *pervi nervorum* [11], участвующим в патогенезе корешковой боли) [12];

- у некоторых индивидов при раздражении, расчесывании небольших участков кожи, которые были ранее травмированы или находятся в стадии заживления, а также при воздействии на определенные волосяные фолликулы, например выдергивание волоса и т.д., – возникает дополнительное точечное или более обширное ощущение (*mitempfindung*, «связанное ощущение»), как правило болевое, на отдаленном, часто значительно, участке тела. Высказывалось мнение, что *mitempfindung* не может быть объяснено с позиций патогенеза ОБ ввиду значительной удаленности от своего источника боли что его следует относить к синестезии или т.п. [13]. Кроме того, явление дистопии ощущения, в т.ч. болевого характера, схожее с *mitempfindung* тем, что исходит из кожи, встречается в англоязычной литературе по деафферентации под термином «отраженные ощущения /referred sensation», однако его патогенез рассматривается с позиции реорганизации нейронов в коре головного мозга и рассматривается отдельно от *mitempfindung* и ОБ [14, 15, 16];

- боль может перемещаться от своего источника по фасциально-мышечным («мышечные меридианы», миофасциальные цепи по Томасу Майерсу в кинезиологии) [17] и висцеро-соматическим связям, часто на значительное расстояние, в том числе переходить на другие регионы тела и сторону тела в результате включения дополнительных «болевых цепочек» [18, 19]. В качестве примера составления такой цепочки можно привести боли при френикус-синдроме, а именно – патологическая ирритация при холецистите вызывает миофасциальный синдром лестничной мышцы, который, в свою очередь, имеет отраженный паттерн боли в области руки;

- ноцицептивная местная боль с двумя или более локусами [20] (например сочетание местной боли при травме трапециевидной мышцы и капсулы плечевого сустава), вторичные ноципластические боли при перекрывающихся болевых синдромах, каждый из которых имеет свой ноцицептивный источник (например, миофасциальный синдром мышц шеи и дентоальвеолярная боль могут создавать

впечатление о расщеплении боли наподобие ОБ);

– болевые синдромы при симуляции, конверсионном расстройстве, психиатрических заболеваниях и т. п. могут давать любой профиль, а значит и тот, который может совпасть с таковым при ОБ.

Thomas Graven-Nielsen предложил клинические критерии отраженной соматической боли [10] (см. рис. 2):

- 1) ощущается в месте, которое иннервируется иным нервом, чем место источника отраженной боли;
- 2) имеет частичное совпадение с сегментарным распространением;
- 3) стимуляция области отраженной боли обычно не вызывает боли в области локальной боли;
- 4) является глубоким ощущением;
- 5) для индукции отраженной боли требуется более высокая интенсивность стимула по сравнению с локальной болью;
- 6) задерживается по сравнению с появлением локальной боли;
- 7) ее интенсивность со временем подавляется и уменьшается до границ локальной боли;
- 8) спонтанная афферентная активность из области отраженной боли не требуется, но она может усиливать отраженную боль (например, отраженная боль обнаруживается в областях, подвергшихся анестезии);

Согласно N. Bogduk [21], критериями ОСБ являются:

- локализация боли, не связанная с анатомическим повреждением;
- иррадиация болевого синдрома в прилежащие области;
- характер боли – ноющий, тупой, давящий.

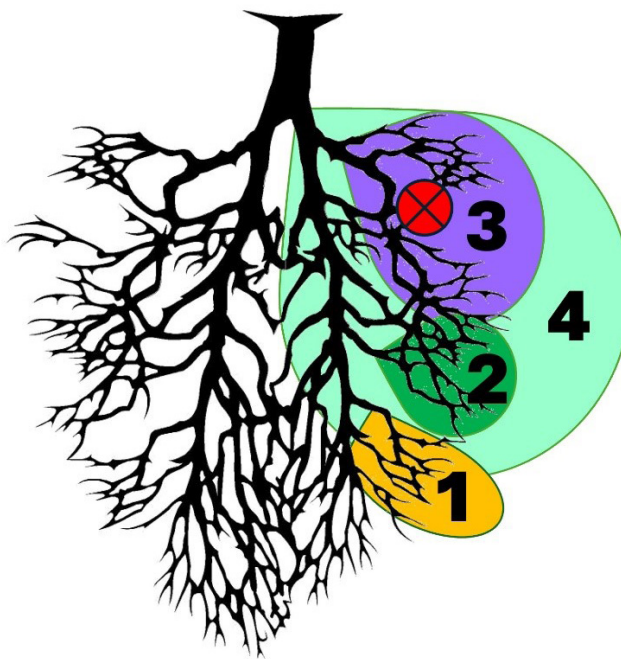


Рис. 2. На схеме корней растения, взятой для упрощения визуализации строения периферической нервной системы (схема не точна, отсутствует участок, (сплетения), где сегментарные пути перераспределяются в периферические нервы), показан афферентный вход (красная круглая метка) из зоны иннервации болевого источника (цифра 3), а также из смежной (цифра 2) и удаленной зоны (цифра 1) других ветвей нервов, но принадлежащих к одной территории иннервации (цифра 4) сегмента спинного мозга. Из-за того, что головной мозг получает от нейропластически измененных сегментарных мозговых нейронов искаженную информацию, и вероятно, она дополнительно искажается на более «верхних этапах» переработки болевой чувствительности, ментальная проекция боли на тело человека будет включать дополнительные зоны проекции в виде ОСБ. Причем для этого процесса наличие нерва зоны 3, где находится ноцицептивный источник, обязательно, а 1 и 2 – нет, поэтому ОСБ может формироваться в месте лекарственной анестезии [22, 23, 24]

К дополнительным признакам ОСБ автор причисляет локальные местные вегетативные реакции, гипералгезию, гиперестезию, напряжение мышц [25]. Если смотреть шире, то ОСБ может находиться

в окружении целого ряда отраженных ощущений (referred sensation: парестезии, жар, онемение и т. п. термин идентичен таковому при дистопии ощущений из кожи, упомянутому в начале статьи), которые воспроизводятся при провоцировании источника ОСБ, а также сегментарных рефлекторных симптомов (сомато-висцеральных, сомато-вегетативных и т.п.). Воспроизводимость отраженных ощущений относится к диагностическому критерию, основанному на воздействии на боль, в частности, для диагностики миофасциального синдрома, предложенной международной группой экспертов Delphi в 2017 г. [26]. В качестве примера сегментарных рефлекторных симптомов можно привести мышечный тяж, с которым связана триггерная точка при миофасциальном болевом синдроме, «сегментарный вертебральный целлюлотенопериостеомиалгический синдром» (пальпируемые изменения текстуры и чувствительности мягких тканей в метамере) [27]. То, что характеристики покровов тела (цвет, температура, консистенция, текстура, увлажненность, натяжение), состояние мышц и двигательных сегментов (растяжимость, сократимость, объем движений и т. п.), органные вегетативные симптомы (например, расширение зрачка) могут быть сегментарным неврологическим симптомом, исходящим из висцеры и глубокой сомы, учитывается при поиске источника ОБ.

Клиническая диагностика ОСБ должна опираться на картирование боли (КБ). Это подтверждается в частности тем, что большинство признаков из приведенных выше критериев диагностики Т. Graven-Nielsen могут быть получены никак иначе, как при КБ. Клиническое картирование (Pain Mapping, Pain drawings) или картографирование боли [28], в котором выясняются ее топографические, пространственные (ось I) и качественные характеристики (ось II), может выступать частью фенотипирования/профилирования боли (деление боли на 3 основных фенотипа – ноцицептивной, нейропатической, ноципластической, или другие классификации фенотипов), частью комплексного неврологического либо специализированного сенсорного обследования (эстезио-, паллестезио-, аллодинография – картирование тактильного, вибрационного дефицита чувствительности, механической аллодинии) или, в зависимости от поставленных целей, быть монопроцедурой и самостоятельным этапом диагностики боли. Ось II КБ оценивает временные показатели, интенсивность и качество боли.

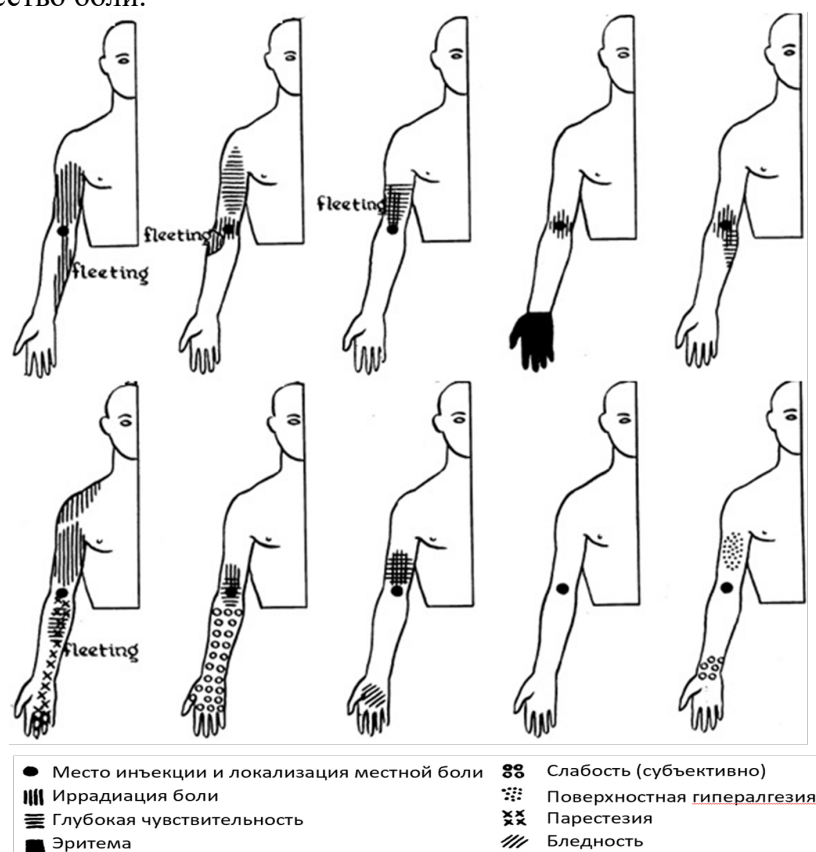


Рис. 3. Изображение серии случаев эксперимента с раздражением сухожилия бицепса разных испытуемых, при

котором ОСБ являлась лишь частным вариантом спектра отраженных ощущений. Кроме субъективных симптомов зафиксированы объективные симптомы в виде изменения цвета кожи.

Процедура картирования боли, заключается в выявлении у пациента границ боли, иных отраженных ощущений (например, субъективной слабости мышцы) и их визуализация приемлемым способом [29]:

- с помощью нанесения на кожу интересующих зон дерматологическим карандашом или приклеиваемых к коже цветных меток, а далее - фотографирования или перерисовывания зон на эталонный силуэт человека на бумаге или в компьютерной программе;
- зарисовки зон на эталонном силуэте со слов пациента или самим пациентом.

Зоны могут быть помещены в масштаб (для расчета площади зоны при фотографировании устанавливается масштабная метка или расстояние до объекта), а также на фоновую сетку для топографических и иных расчетов, если это необходимо для аналитического этапа. Сетка может быть заменена аналогом в компьютерной программе в виде разбиения зоны боли на пиксели для дискретного подсчета. Доказано, что уменьшение [30] количества посредников (врач и/или пациент) между реальным и схематичным изображением зоны боли в процессе переноса изображения на шаблон снижает погрешность измерения. В усложненных процедурах картирования учитывается глубина, качественные характеристики (ноющее, жгучее и т. п.) ощущений, вектор перемещения боли. В итоге регистрируются различные локальные, региональные, широко распространённые, перекрывающиеся, проекционные, иррадиирующие боли и не болевые сенсорные ощущения, которые дополнительно возможно отслеживать в перспективе времени. Резюмируя вышеизложенное, КБ является трудоемкой процедурой, но затраты усилий позволяют выявить пространственный профиль боли, который не могут дать скрининговые методы, например, rainDETECT или письменное описание топографии боли. На современном этапе цифровизации практики проблемы КБ могут быть значительно уменьшены полу- или полностью квантификационным/количественным подходом за счет компьютерного сбора данных и клинометрии, в том числе с помощью алгоритмов искусственного интеллекта [31, 32].

После получения рисунков боли следует аналитический этап КБ, который включает соотнесение найденных зон боли с топографией эталонных карт-шаблонов, сначала сегментарной и периферической иннервации [31, 34], а затем с картами вегетативной и соматической ОБ. Последовательное сравнение зон болей с разными картами и их предварительная стратификация, разделение на фенотипы, для ОСБ имеет методологию негативной диагностики, т.е. исключения нейрогенных болей и вегетативной ОБ.

Следует отметить проблемность этапа ввиду недостатков со стороны теоретических основ эталонных шаблонов сравнения. В частности неизвестно, как выглядит реальный склеротом – метамер подкожной сомы, неврологически связанный со своим сегментом спинного мозга, из которого он иннервируется, – он есть только в нашем воображении в качестве реконструкции. Если дерматом удобно изучать и визуально представлять как двумерное, плоскостное изображение, то склеротом, наоборот, является трехмерным, объемным образованием, недоступным для непосредственного обследования. Исключение составляет «двумерный» остеотом (часть склеротома, метамер надкостницы), который мы можем анализировать по картам при неинвазивном обследовании. Вероятно, инициальная карта остеотома из всех известных [35] принадлежит Дежерину, создана им в прошлом веке с помощью исследования камертоном дефицитов вибрационной чувствительности у выборки пациентов со спинной сухоткой. «Склеротом Инмана и Сондерса», который первоначально предложен как склеротом, на самом деле относится к картам ОСБ надкостницы некоторых костей и проявляет сегментарную иннервацию на уровне заднего рога, «дорсохорносклеротомом» [36], а не спинномозгового нерва (четкого ориентира для сегментарной иннервации).

Следует обратить внимание на дискуссионность существующих в учебных пособиях анатомических границ сегмента спинного мозга. На анатомических схемах сегмент идеализирован, изображен в виде отрезка спинного мозга с парой спинномозговых нервов, но внутри спинного мозга объем мозговой ткани, соответствующий этой паре и метамеру тела человека, неизвестен. Поэтому затруднительно точно соотнести метамер тела с сегментом спинного мозга, например на анатомической секции или при нейровизуализации сегмента, для установления топического топологического (структурно-

анатомического) диагноза при патологии сегмента спинного мозга. Более высокому уровню установления топического неврологического диагноза, как это происходит в коннектомальной церебральной диагностике, могли бы служить в будущем коннектомальные (структурно-нейросетевые), а лучше ходологические (функционально-нейросетевые) схемы границ сегмента спинного мозга, по которым можно будет точно определять, в частности, сегментарную иннервацию склеротома.

В литературе представлены несовпадающие паттерны карт разных авторов при изображении болей из одинакового источника: корешковой, невралной иннервации, ОСБ при миофасциальной, мышечной, суставной, дискогенной, надкостничной, сухожильной, оболочечно-спинномозговой патологии и др.

Перечисленные трудности со стороны эталонов сравнения и редкая встречаемость патогномоничных признаков – не уникальное явление, которое сопутствует клинической практике врача, что не делает картирование боли бесполезным занятием. В условиях неопределенности врач применяет клиническое мышление, комплексирование нескольких признаков, значение анамнеза, контекста, траекторий признаков и болезни и т. д.

При анализе ОБ необходимо учитывать дополнительные пространственные и временные характеристики. При поиске берется во внимание, что ОСБ распространяется на теле вверх или вниз, а иногда в обоих направлениях, по достаточно устойчивым (в орофациальной области ОСБ может быть перенаправлена), воспроизводимым, индивидуальным по топографии для каждого пациента векторам, и может значительно удаляться от «своего» сегмента. Экспериментальные случаи значительного смещения ОСБ (на 2-3, а иногда на 6 сегментов) от «своего» сегмента спинного мозга, соответствующего источнику боли, иллюстрируют межсегментарное вовлечение нейронов, которое прослежено учеными в моделях, основанных на «избыточности» рецептивных полей, дивергентной-конвергентной передачи импульсов по афферентным нейронам и проприоспинальным многосегментарным цепям интернейронов вдоль оси спинного мозга [37, 38].

Эпизодический временной паттерн (однократное воздействие, например внутримышечная инъекция лекарства) ОСБ включает некоторую временную задержку ее возникновения после раздражения рецепторов метамера и обычно недлительное сохранение (в среднем 10 минут, реже несколько дней). При качественной оценке обращается внимание на ноющий, мозжащий, разлитый в глубине соматических тканей характер боли, сопровождаемый болезненностью при пальпации поверхностных и/или глубинных структур (мышц, костных выступов) и гипералгезией [19, 39, 40, 41, 42, 43].

При диагностике ОСБ необходимо учитывать другие отраженные ощущения и сегментарные рефлексы (учёт «окружения»). В диагностике ОСБ может помочь и оценка проводимых лечебных мероприятий. Например, отмечается тенденция прямо пропорционального изменения площади и интенсивности ОСБ при воздействии на очаг ОСБ – уменьшение при местных или системных средствах лечения ноцицептивной боли (в зависимости от ее подтипа – анестетики, глюкокортикоидные препараты, миорелаксанты и т. п.) или увеличение при раздражении – «синдром прыжка» при диагностическом надавливании триггерной точки при миофасциальном синдроме. В клинической практике с целью уменьшения сегментарного «окружения» используются местно-раздражающие средства (горчичники, банки), аппаратная физиотерапия, массаж, иглорефлексотерапия), невральная терапия по Хунеке, Бауншайдт-терапия, гуаша и др.

Имеет значение эффект кондиционирующих, смягчающих методов, когда локальная боль и ее ОСБ уменьшается конкурирующими сенсорными (болевым, тактильным, тепловым) раздражителями. Он объясняется с позиций теории «ворот боли» и нисходящего ингибиторного контроля. Несомненно, необходимо учитывать и эффект центральной сенситизации при хронической боли, болевом анамнезе [44, 45, 46], а также эффект контекстовых модулирующих влияний (влияние психо-социальных факторов, метеоусловий т. п.).

Важным признаком ОСБ является воспроизводимость характеристик ОСБ и других сенсорных ощущений по обеим осям КБ, которая делает их «узнаваемыми», «ранее испытываемыми» для пациента.

В клинической практике для понимания вклада поведенческих искажающих влияний, в том числе симуляции, могут быть использованы критерии Ваделла [47, 48].

Заключение. Таким образом, клиническая диагностика отраженной скелетно-мышечной боли направлена на выявление ее источника и опирается на комплексный подход, в том числе с использованием КБ. Картирование может являться диагностическим инструментом не только для объективизации отраженной боли, но и для проведения дифференциального диагноза с радикулярными и отраженными висцеральными болями.

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:

Вишнякова Е.М. – 80% (разработка концепции, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, написание текста статьи).

Широков В.А. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы.

1. Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M.I., Benoliel R., et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan. 160 (1). 19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
2. International Association for the Study of Pain (IASP). Recommendations for Pain Treatment Services. Access on 14 March. 2011. http://www.iasppain.org /AM/Template.cfm?Section=Pain_Treatment_Facilities.
3. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A., Huston C.W., Sterenfeld E.B. Symptom Provocation of Fluoroscopically Guided Cervical Nerve Root Stimulation. *Spine*. 1998 Oct. 23 (20). 2235–42. doi: 10.1097/00007632-199810150-00019.
4. Hutson M., Ward A. *Oxford Textbook of Musculoskeletal Medicine*. Oxford: Oxford University Press. 2015. doi: 10.1093/med/9780199674107.001.0001.
5. Jin Q., Chang Y., Lu C., Chen L., Wang Y. Referred pain: characteristics, possible mechanisms, and clinical management. *Frontiers in Neurology*. 2023 Jun. 28. 14. 1104817. doi: 10.3389/fneur.2023.1104817.
6. Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L. *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms & Implications*. Washington. IASP PRESS. 2015. 546 p.
7. Stroman P.W., Ioachim G., Powers J.M., Staud R., Pukall C. Pain processing in the human brainstem and spinal cord before, during, and after the application of noxious heat stimuli. *Pain*. 2018. 159. 2012–2020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001302.
8. Hoheisel U., Mense S., Simons D.G., Yu X.M. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neuroscience Letters*. 1993 Apr. 153 (1). 9–12. doi: 10.1016/0304-3940(93)90064-r.
9. Bannister K., Dickenson A.H. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *The Journal of Physiology*. 2017 May. 26. 595 (13). 4159–66. doi: 10.1113/jp274165.
10. Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006 Jan. 35 (sup 122). 1–43. doi: 10.1080/03009740600865980.
11. Murphy D.R., Hurwitz E.L., Gerrard J.K., Clary R. Pain patterns and descriptions in patients with radicular pain: Does the pain necessarily follow a specific dermatome? *Chiropractic & Osteopathy*. 2009 Sep. 21. 17 (1). doi: 10.1186/1746-1340-17-9.
12. Bove G.M., Light A.R. The nervi nervorum. *Pain Forum*. 1997. Sep. 6 (3). 181–90. doi: 10.1016/s1082-3174(97)70011-4.
13. Sterling P. Referred cutaneous sensation. *Experimental Neurology*. 1973. Nov. 41 (2). 451–6. doi: 10.1016/0014-4886(73)90287-2.
14. Rivers W.H., Head H. A human experiment in nerve division. 1908. *Brain* 31. 323–450.

15. Schmaedeke A.C., Erthal F.S., Vargas C.D., Ramalho B.L. Mapping referred sensation in traumatic brachial plexus injury patients. medRxiv 2024.02.19.23297564. doi: 10.1101/2024.02.19.23297564.
16. Pourrier S.D. et al. Three cases of referred sensation in traumatic nerve injury of the hand: implications for understanding central nervous system reorganization. 2010. Journal of Rehabilitation Medicine. 42. 4 (Feb. 2010). 357–361. doi: 10.2340/16501977-0526.
17. Myers T. Anatomy Trains: Myofascial Meridians for Manual Therapists and Movement Professional. 4th ed. New York. Elsevier. 2020.
18. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. Pain. 2022 May. 15. 163 (S1). S29–45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002690.
19. Hockaday J.M., Whitty C.W.M. Patterns of referred pain in the normal subject. Brain. 1967. 90 (3). 481–96. doi: 10.1093/brain/90.3.481.
20. Leoni D., Falla D., Heitz C., et al. Test-retest Reliability in Reporting the Pain Induced by a Pain Provocation Test: Further Validation of a Novel Approach for Pain Drawing Acquisition and Analysis. Pain Practice. 2017. 17 (2). 176–184. doi: 10.1111/papr.12429.
21. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. Pain. 2009 Dec. 147 (1). 17–9. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020.
22. Harman J.B. Localization of Deep Pain. British Medical Journal. 1948 Jan. 31. 1 (4543). 188–92. doi: 10.1136/bmj.1.4543.188.
23. Laursen R.J., Graven-Nielsen T., Jensen T.S., Arendt-Nielsen L. The effect of compression and regional anaesthetic block on referred pain intensity in humans. Pain. 1999 Mar. 1. 80 (1). 257–63. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00214-0.
24. Whitty C.W.M., Willison R.G. Some aspects of referred pain. The Lancet. 1958 Aug. 272 (7040). 226–31. doi: 10.1016/s0140-6736(58)90058-8.
25. Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Seattle. IASP Press. 1994. 94–95.
26. Fernández-de-las-Peñas C., Dommerholt J. International Consensus on Diagnostic Criteria and Clinical Considerations of Myofascial Trigger Points: A Delphi Study. Pain Medicine. 2017 Aug. 22. 19 (1). 142–50. doi: 10.1093/pm/pnx207.
27. Maigne R. Douleurs d'origine vertébrale et traitements par manipulations. Expansion scientifique. 1968. 481.
28. Schott G.D. The cartography of pain: the evolving contribution of pain maps. European Journal of Pain. 2010 Sep. 14 (8). 784–91. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.12.005.
29. Eboigbe U.D., Lawan A., Rushton A., Walton D.M. Types, method, and mode of implementation of pain/symptom maps in musculoskeletal pain rehabilitation: A scoping review protocol. Nik Ab. Rahman NH., editor. PLOS ONE. 2025 Mar. 18. 20 (3). e0319498. doi: 10.1371/journal.pone.0319498.
30. Amoruso E., Terhune D.B., Kromm M., Kirker S., Muret D., Makin T.R. Reassessing referral of touch following peripheral deafferentation: The role of contextual bias. Cortex. 2023 Oct. 167. 167–177. doi: 10.1016/j.cortex.2023.04.019.
31. Sankaran R., Kumar A., Parasuram H. Role of Artificial Intelligence and Machine Learning in the prediction of the pain: A scoping systematic review. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers., Part H: Journal of Engineering in Medicine. 2022 Sep. 23. 236 (10). 1478–91. doi: 10.1177/09544119221122012.
32. Dixit A., Lee M. Quantification of Digital Body Maps for Pain: Development and Application of an Algorithm for Generating Pain Frequency Maps. JMIR Formative Research. 2022 Jun. 24. 6 (6). e36687. doi: 10.2196/36687.
33. Ballantyne J.C., Fishman S.M., Rathmell J.P. Bonica's Management of Pain. 5th ed. Philadelphia. LWW. 2018.
34. Гаде Ф. Сегментарная иннервация: графический синтез соответствий между дерматомами, миотомами, склеротомами и висцеротомами. Систематический обзор научных работ и публикаций о дерматоммах, миотомах, склеротомах и висцеротомах для разработки графического синтеза соматовисцеральных соответствий. Российский остеопатический журнал. 2019. 3–4 (46–47). 150–

163. doi: 10.32885/2220-0975-2019-3-4-150-163.
35. Rohde J. Neue-Untersuchungsmethoden der Tiefensensibilität am tastbaren Periost der Extremitäten bei Radikulärsyndromen. *Manuelle Medizin*. 2009. 47. 442–448. doi: 10.1007/s00337-009-0720-z.
36. Вишнякова Е.М., Широков В.А. Склеротом и склеротомные боли – актуализация проблемы. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2022. (4). 79–89. doi: 10.52485/19986173_2022_4_79.
37. Willis W.D Jr. The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. *Pain Headache*. 1985. 8. 1–346.
38. Sherrington, C.S. *The Integrative Action of the Nervous System*. New Haven. Yale University Press; 1926. 439 p.
39. Bogduk N. The physiology of deep somatic pain. *Australasian Musculoskeletal Medicine*. 2002. 7. 6–15.
40. Palsson T.S., Doménech-García V., Boudreau S.S., Graven-Nielsen T. Pain referral area is reduced by remote pain. *European Journal of Pain*. 2021 Jun. 3. 25 (8). 1804–14. doi: 10.1002/ejp.1792.
41. Steinbrocker O., Isenberg S.A., Silver M., Neustadt D., Kuhn P., Schittone M. Observations on pain produced by injection of hypertonic saline into muscles and other supportive tissues. *Journal of Clinical Investigation*. 1953 Oct. 1. 32 (10). 1045–51. doi: 10.1172/jci102815.
42. Kellgren J.H. Observations on referred pain arising from muscle. *Clinical Science*. 1938. 3. 175–90.
43. McCall I.W., Park W.M., O'Brien J.P. Induced pain referral from posterior lumbar elements in normal subjects. *Spine (Philadelphia Pa 1976)*. 1979. 4 (5). 441–446. doi: 10.1097/00007632-197909000-00009.
44. Sörensen J., Graven-Nielsen T., Henriksson K.G., Bengtsson M., Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*. 1998. 25. 152–5.
45. Graven-Nielsen T., Kendall S.A., Henriksson K.G., Bengtsson M., Sörensen J., Johnson A., Gerdle B., Arendt-Nielsen L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000. 85. 483–91. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00308-5.
46. Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010 Jul. 27. 6 (10). 599–606. doi: 10.1038/nrrheum.2010.107.
47. Chan C.W., Goldman S., Ilstrup D.M., Kunselman A.R., O'Neill P.I. The Pain Drawing and Waddell's Nonorganic Physical Signs in Chronic Low-Back Pain. *Spine*. 1993 Oct. 18 (13). 1717–22. doi: 10.1097/00007632-199310000-00001.
48. Ranney Don M.D. A Proposed Neuroanatomical Basis of Waddell's Nonorganic Signs. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2010 December. 89 (12). p 1036–1042. doi: 10.1097/phm.0b013e3181f70eae.

References:

1. Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M.I., Benoliel R., et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan. 160 (1). 19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
2. International Association for the Study of Pain (IASP). Recommendations for Pain Treatment Services. Access on 14 March. 2011. http://www.iasppain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Treatment_Facilities.
3. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A., Huston C.W., Sterenfeld E.B. Symptom Provocation of Fluoroscopically Guided Cervical Nerve Root Stimulation. *Spine*. 1998 Oct. 23 (20). 2235–42. doi: 10.1097/00007632-199810150-00019.
4. Hutson M., Ward A. *Oxford Textbook of Musculoskeletal Medicine*. Oxford: Oxford University Press. 2015. doi: 10.1093/med/9780199674107.001.0001.
5. Jin Q., Chang Y., Lu C., Chen L., Wang Y. Referred pain: characteristics, possible mechanisms, and clinical management. *Frontiers in Neurology*. 2023 Jun. 28. 14. 1104817. doi: 10.3389/fneur.2023.1104817.
6. Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L. *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms & Implications*. Washington. IASP PRESS. 2015. 546 p.

7. Stroman P.W., Ioachim G., Powers J.M., Staud R., Pukall C. Pain processing in the human brainstem and spinal cord before, during, and after the application of noxious heat stimuli. *Pain*. 2018. 159. 2012–2020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001302.
8. Hoheisel U., Mense S., Simons D.G., Yu X.M. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neuroscience Letters*. 1993 Apr. 153 (1). 9–12. doi: 10.1016/0304-3940(93)90064-r.
9. Bannister K., Dickenson A.H. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *The Journal of Physiology*. 2017 May. 26. 595 (13). 4159–66. doi: 10.1113/jp274165.
10. Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006 Jan. 35 (sup 122). 1–43. doi: 10.1080/03009740600865980.
11. Murphy D.R., Hurwitz E.L., Gerrard J.K., Clary R. Pain patterns and descriptions in patients with radicular pain: Does the pain necessarily follow a specific dermatome? *Chiropractic & Osteopathy*. 2009 Sep. 21. 17 (1). doi: 10.1186/1746-1340-17-9.
12. Bove G.M., Light A.R. The nervi nervorum. *Pain Forum*. 1997. Sep. 6 (3). 181–90. doi: 10.1016/s1082-3174(97)70011-4.
13. Sterling P. Referred cutaneous sensation. *Experimental Neurology*. 1973. Nov. 41 (2). 451–6. doi: 10.1016/0014-4886(73)90287-2.
14. Rivers W.H., Head H. A human experiment in nerve division. 1908. *Brain* 31. 323–450.
15. Schmaedeke A.C., Erthal F.S., Vargas C.D., Ramalho B.L. Mapping referred sensation in traumatic brachial plexus injury patients. medRxiv 2024.02.19.23297564. doi: 10.1101/2024.02.19.23297564.
16. Pourrier S.D. et al. Three cases of referred sensation in traumatic nerve injury of the hand: implications for understanding central nervous system reorganization. 2010. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 42. 4 (Feb. 2010). 357–361. doi: 10.2340/16501977-0526.
17. Myers T. *Anatomy Trains: Myofascial Meridians for Manual Therapists and Movement Professional*. 4th ed. New York. Elsevier. 2020.
18. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. *Pain*. 2022 May. 15. 163 (S1). S29–45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002690.
19. Hockaday J.M., Whitty C.W.M. Patterns of referred pain in the normal subject. *Brain*. 1967. 90 (3). 481–96. doi: 10.1093/brain/90.3.481.
20. Leoni D., Falla D., Heitz C., et al. Test-retest Reliability in Reporting the Pain Induced by a Pain Provocation Test: Further Validation of a Novel Approach for Pain Drawing Acquisition and Analysis. *Pain Practice*. 2017. 17 (2). 176–184. doi: 10.1111/papr.12429.
21. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009 Dec. 147 (1). 17–9. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020.
22. Harman J.B. Localization of Deep Pain. *British Medical Journal*. 1948 Jan. 31. 1 (4543). 188–92. doi: 10.1136/bmj.1.4543.188.
23. Laursen R.J., Graven-Nielsen T., Jensen T.S., Arendt-Nielsen L. The effect of compression and regional anaesthetic block on referred pain intensity in humans. *Pain*. 1999 Mar. 1. 80 (1). 257–63. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00214-0.
24. Whitty C.W.M., Willison R.G. Some aspects of referred pain. *The Lancet*. 1958 Aug. 272 (7040). 226–31. doi: 10.1016/s0140-6736(58)90058-8.
25. Merskey H., Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*. Seattle. IASP Press. 1994. 94–95.
26. Fernández-de-las-Peñas C., Dommerholt J. International Consensus on Diagnostic Criteria and Clinical Considerations of Myofascial Trigger Points: A Delphi Study. *Pain Medicine*. 2017 Aug. 22. 19 (1). 142–50. doi: 10.1093/pm/pnx207.
27. Maigne R. Douleurs d'origine vertébrale et traitements par manipulations. *Expansion scientifique*. 1968. 481.
28. Schott G.D. The cartography of pain: the evolving contribution of pain maps. *European Journal of Pain*. 2010 Sep. 14 (8). 784–91. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.12.005.
29. Eboigbe U.D., Lawan A., Rushton A., Walton D.M. Types, method, and mode of implementation of pain/

- symptom maps in musculoskeletal pain rehabilitation: A scoping review protocol. Nik Ab. Rahman NH., editor. PLOS ONE. 2025 Mar. 18. 20 (3). e0319498. doi: 10.1371/journal.pone.0319498.
30. Amoroso E., Terhune D.B., Kromm M., Kirker S., Muret D., Makin T.R. Reassessing referral of touch following peripheral deafferentation: The role of contextual bias. *Cortex*. 2023 Oct. 167. 167–177. doi: 10.1016/j.cortex.2023.04.019.
 31. Sankaran R., Kumar A., Parasuram H. Role of Artificial Intelligence and Machine Learning in the prediction of the pain: A scoping systematic review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers., Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2022 Sep. 23. 236 (10). 1478–91. doi: 10.1177/09544119221122012.
 32. Dixit A., Lee M. Quantification of Digital Body Maps for Pain: Development and Application of an Algorithm for Generating Pain Frequency Maps. *JMIR Formative Research*. 2022 Jun. 24. 6 (6). e36687. doi: 10.2196/36687.
 33. Ballantyne J.C., Fishman S.M., Rathmell J.P. *Bonica's Management of Pain*. 5th ed. Philadelphia. LWW. 2018.
 34. Gadet Ph. Segmental innervation: a graphic synthesis of correspondence between dermatomes, myotomes, sclerotomes and viscerotomes. Systematic review of existing works and publications about dermatomes, myotomes, sclerotomes and viscerotomes aimed to design a graphic synthesis of somato-visceral correspondences. *Russian Osteopathic Journal*. 2019. 3–4 (46–47). 150–163. in Russian. doi: 10.32885/2220-0975-2019-3-4-150-163.
 35. Rohde J. Neue-Untersuchungsmethoden der Tiefensensibilität am tastbaren Periost der Extremitäten bei Radikulärsyndromen. *Manuelle Medizin*. 2009. 47. 442–448. doi: 10.1007/s00337-009-0720-z.
 36. Vishnyakova E.M, Shirokov V.A. Sclerotomy and sclerotomy pain – actualization of the problem. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2022. (4). 79–89. in Russian. doi: 10.52485/19986173_2022_4_79.
 37. Willis W.D Jr. The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. *Pain Headache*. 1985. 8. 1–346.
 38. Sherrington C.S. *The Integrative Action of the Nervous System*. New Haven. Yale University Press; 1926. 439 p.
 39. Bogduk N. The physiology of deep somatic pain. *Australasian Musculoskeletal Medicine*. 2002. 7. 6–15.
 40. Pálsson T.S., Doménech-García V., Boudreau S.S., Graven-Nielsen T. Pain referral area is reduced by remote pain. *European Journal of Pain*. 2021 Jun. 3. 25 (8). 1804–14. doi: 10.1002/ejp.1792.
 41. Steinbrocker O., Isenberg S.A., Silver M., Neustadt D., Kuhn P., Schittone M. Observations on pain produced by injection of hypertonic saline into muscles and other supportive tissues. *Journal of Clinical Investigation*. 1953 Oct. 1. 32(10). 1045–51. doi: 10.1172/jci102815.
 42. Kellgren J.H. Observations on referred pain arising from muscle. *Clinical Science*. 1938. 3. 175–90.
 43. McCall I.W., Park W.M., O'Brien J.P. Induced pain referral from posterior lumbar elements in normal subjects. *Spine (Philadelphia Pa 1976)*. 1979. 4 (5). 441–446. doi: 10.1097/00007632-197909000-00009.
 44. Sörensen J., Graven-Nielsen T., Henriksson K.G., Bengtsson M., Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*. 1998. 25. 152–5.
 45. Graven-Nielsen T., Kendall S.A., Henriksson K.G., Bengtsson M., Sörensen J., Johnson A., Gerdle B., Arendt-Nielsen L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000. 85. 483–91. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00308-5.
 46. Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010 Jul. 27. 6 (10). 599–606. doi: 10.1038/nrrheum.2010.107.
 47. Chan C.W., Goldman S., Ilstrup D.M., Kunselman A.R., O'Neill P.I. The Pain Drawing and Waddell's Nonorganic Physical Signs in Chronic Low-Back Pain. *Spine*. 1993 Oct. 18 (13). 1717–22. doi: 10.1097/00007632-199310000-00001.
 48. Ranney Don M.D. A Proposed Neuroanatomical Basis of Waddell's Nonorganic Signs. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2010 December. 89 (12). p 1036–1042. doi: 10.1097/

phm.0b013e3181f70eae.

Сведения об авторах:

1. **Вишнякова Елена Михайловна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: nevro_chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6497-6307>.
2. **Широков Василий Афонасьевич**, д.м.н., профессор, научный руководитель института общей и профессиональной патологии ФБУН ФНЦГ им ФФ Эрисмана, профессор, e-mail: vashirokov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1461-1761>.

Author information:

1. **Vishnyakova E.M.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: nevro_chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6497-6307>.
2. **Shirokov V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific director of the Institute of General and Occupational Pathology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, e-mail: vashirokov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1461-1761>.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_188

УДК: 616.13/14-008:611.018.74

3.3.3. – Патологическая физиология.

Афанасьев Р.М., Шаповалов К.Г.

**РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 В РАЗВИТИИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19****ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39 а****Резюме.**

Цель: предметно-содержательный анализ публикаций, посвящённых изучению ангиотензинпревращающего фермента 2 и его роли в развитии эндотелиальной дисфункции при COVID-19.

Материалы и методы. Были проанализированы 24 отечественные и зарубежные статьи, описывающие строение и функцию ангиотензинпревращающего фермента 2, а также его роль в развитии эндотелиальной дисфункции при COVID-19, опубликованные за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. Молекулы ангиотензинпревращающего фермента 2, расположенные на поверхности эндотелиоцитов, играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и связанной с ней сепсис-индуцированной коагулопатии и васкулопатии, являясь рецепторами, связывающими коронавирус SARS-CoV-2, и тем самым обеспечивают внедрение патогена в клетку. Внедрение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиоциты и их повреждение под влиянием провоспалительных цитокинов и активированных клеток врожденного иммунитета, индуцирует продукцию «маркеров эндотелиальной дисфункции», что способствует изменению гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Заключение. Посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 реализуется проникновение в клетки вируса SARS-CoV-2 и запуск патофизиологического каскада, приводящего к развитию дисфункции эндотелия, имунотромбозу, «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент 2, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальные клетки, эндотелиальная дисфункция, COVID-19, SARS-CoV-2

Afanasyev R. M., Shapovalov K. G.

**THE ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 IN THE DEVELOPMENT OF
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19****Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St.,
Chita, Russia, 672000****Abstract.**

The aim of the research. To conduct a substantive analysis of publications devoted to the study of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in the development of endothelial dysfunction in COVID-19.

Materials and methods. We analyzed 24 Russian and international articles describing the structure and function of angiotensin-converting enzyme 2, as well as its role in the development of endothelial dysfunction in COVID-19, published over the past 5 years.

Results and discussion. Angiotensin-converting enzyme 2 molecules, located on the surface of endothelial cells, play a key role in the development of endothelial dysfunction and associated sepsis-induced coagulopathy and vasculopathy. They act as receptors that bind the SARS-CoV-2 coronavirus, thereby facilitating the pathogen's entry into the cell. The penetration of SARS-CoV-2 into endothelial cells and their damage under the influence of proinflammatory cytokines and activated innate immune cells induces the production of "endothelial dysfunction markers," which contributes to a shift in hemostasis toward

hypercoagulability.

Conclusion. *Angiotensin-converting enzyme 2 mediates SARS-CoV-2 penetration into cells and triggers a pathophysiological cascade leading to endothelial dysfunction, immunothrombosis, a "cytokine storm," and multiple organ failure.*

Keywords: *angiotensin-converting enzyme 2, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial cells, endothelial dysfunction, COVID-19, SARS-CoV-2*

Введение. С декабря 2019 года большое внимание уделялось новому тяжелому острому респираторному синдрому, вызванному коронавирусом SARS-CoV-2, быстрое распространение которого привело к пандемии [1]. Инфекционное заболевание сопровождалось высокой смертностью, причиной которого часто становилась полиорганная недостаточность [2, 3]. В патогенезе заболевания существенное значение имеет эндотелиальная дисфункция, особенно у лиц, имеющих артериальную гипертензию, сахарный диабет и ожирение. При этом дисфункция эндотелия сочеталась с повреждением сердца, выраженной гиперкоагуляцией, при которой резко повышался уровень D-димера и фактора фон Виллебранда на фоне высокой продукции С-реактивного белка, ферритина, IL-6, IP-10, MCP1, MIP1A и TNF- α [4, 5]. Также известно, что репликативный цикл вируса SARS-CoV-2 (а именно – этапы прикрепления и проникновения в клетку), происходит при взаимодействии спайкового белка вируса SARS-CoV-2 и ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) мембраны клетки-хозяина [6, 7]. Некоторые исследования демонстрируют связь между экспрессией рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, которая усиливается с возрастом, и более высокой восприимчивостью пожилых людей к COVID-19 [8, 9]. Однако, следует отметить, и у молодых людей возможно тяжелое течение инфекционного заболевания и развитие летального исхода [10].

Лучшее понимание взаимодействия между вирусом и клеткой-хозяином, в том числе его реализация на молекулярном уровне, имеет значение в изучении патогенеза COVID-19, а также в разработке мероприятий по его профилактике и терапии [11].

Цель: научный обзор проводится для предметно-содержательного анализа публикаций, посвящённых изучению ангиотензинпревращающего фермента 2 и его роли в развитии эндотелиальной дисфункции при COVID-19.

Материалы и методы. За период январь – июнь 2025 года был проведен поиск опубликованной за 2020 – 2025 г. литературы в поисковой системе PubMed и Научной электронной библиотеки Elibrary.ru с использованием таких ключевых слов (и их комбинаций) как: ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2), COVID-19 и SARS-CoV-2 с последующим изучением и анализом доступных аннотаций и статей. В результате, для предметного и детального изучения, была отобрана 21 статья, описывающая строение и функционирование ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа и SARS-CoV-2, механизмы их взаимодействия и патогенез COVID-19, в т. ч. и эндотелиальной дисфункции, которые и были включены в обзор.

Результаты и их обсуждение.

Строение вируса SARS-CoV-2. Название коронавируса происходит из-за больших молекул шиповидного белка (S-белка) на поверхности вирионов, которые создают форму, похожую на корону. Коронавирусы содержат оболочку, спиральный капсид и одноцепочечный (+) РНК-геном [12, 13]. При секвенировании РНК вируса SARS-CoV-2 [14] установлено, что 5'-конец кодирует два полипротеина, которые расщепляются двумя вирусными протеазами: 3С-подобной протеазой и папаиноподобной протеазой. В результате этого образуются 16 неструктурных белков, таких как РНК-зависимая РНК-полимераза, которые вместе образуют репликационный комплекс. В том же месте 3'-конец генома SARS-CoV-2 кодирует четыре основных структурных белка, включая шип S, оболочку, матрикс и нуклеокапсид, а также набор дополнительных белков [14, 15]. При этом спайковый белок SARS-CoV-2 очень похож на белок SARS-CoV. Спайковые белки необходимы для проникновения в клетки и заражения коронавирусами. В то же время ангиотензинпревращающий фермент 2 был идентифицирован как функциональный рецептор для SARS-CoV и SARS-CoV-2 [16].

Строение и функции ангиотензин превращающего фермента 2. Ангиотензинпревращающий

фермент 2 представляет собой трансмембранный рецептор типа I с каталитическим внеклеточным доменом, одним трансмембранным доменом и цитоплазматическим карбоксильным доменом. Ген АПФ-2 находится на X-хромосоме и кодирует белок ангиотензинпревращающего фермента 2 длиной 805 аминокислот [17]. Его внеклеточный домен включает в себя каталитический сайт металлопептидазы цинка и домен связывания шипа [18].

Основная физиологическая функция ангиотензинпревращающего фермента 2 связана с его металлопротеазной активностью, направленной на метаболизм циркулирующих пептидов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), противодействуя эффектам ангиотензина II. АПФ-2 катализирует реакции, используя цинк, который связан с остатками гистидина в активном центре. Помимо цинка, активность АПФ-2 также регулируется ионами хлора [19]. Точкой приложения гидролитической активности является связь между пролином и гидрофобным или основным карбоксильным концевым остатком [19]. Известно, что ангиотензинпревращающий фермент превращает декапептид ангиотензина I (1–10) в мощный сосудосуживающий октапептид ангиотензин II (1–8), тогда как АПФ-2 расщепляет ангиотензин I (1–10) с образованием нонапептида ангиотензин (1–9). Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент подвергает гидролизу ангиотензин II (1–8) с образованием ангиотензина 1–7. Пептиды, образующиеся под воздействием АПФ-2 (т. е. ангиотензины 1–9 и 1–7), связываются и активируют рецептор, ассоциированный с G-белком (GPCR), Mas (также называемый MAS1 и протоонкоген Mas), с основным вазопротекторным действием [20, 21, 22].

Активация GPCR Mas приводит к стимуляции основных сигнальных путей, включая активацию фосфолипазы A с образованием арахидоновой кислоты, активации фосфоинозитид-3 киназы, которая, в свою очередь, активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) путем фосфорилирования по серину и активации фосфолипазы C, что приводит к повышению содержания внутриклеточного кальция [23]. Совместная активация этих путей регулирует вазодилатацию, а также антифибротические и противовоспалительные реакции в эндотелиальных клетках. Напротив, пептид ангиотензина II, вырабатываемый под действием ангиотензинпревращающего фермента, связывается и активирует GPCR, рецептор 1 и 2 ангиотензина II. Стимуляция этих рецепторов приводит к активации множества киназ (например, JAK, p38, MAPK, p38), которые вызывают вазоконстрикцию, фиброзное ремоделирование и воспаление [24].

Внеклеточный домен АПФ-2 подвергается фосфорилированию по Ser680 во внеклеточном домене под влиянием цАМФ-зависимой протеинкиназы, что является важным для стабильности АПФ-2 [25]. Поскольку киназы отсутствуют во внеклеточном пространстве, то понятно, что фосфорилирование АПФ-2 осуществляется в цитоплазме еще до того, как достигает клеточной поверхности. Доказательством этого может служить лечение метформином, при котором воздействие препарата направлено на внутриклеточную протеинкиназу, в результате чего фосфорилируется внеклеточный домен АПФ-2 [25]. Иная функция ангиотензинпревращающего фермента 2, которая направлена на связывание спайкового белка вируса SARS-CoV-2, одновременно может модулировать цАМФ-зависимую протеинкиназу с помощью низкомолекулярных ее ингибиторов.

Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 и ангиотензинпревращающего фермента 2. АПФ-2 является вирусным рецептором распознавания, поскольку, кроме своей пептидазной активности, он выступает в качестве функционального рецептора для SARS-CoV и SARS-CoV-2 [16, 25]. Сродство спайкового белка SARS-CoV-2 к АПФ-2 значительно выше по сравнению с SARS-CoV [26]. В связи с этим SARS-CoV-2 более эффективно проникает по сравнению с SARS-CoV. Это свойство АПФ-2 при вирусной инфекции не зависит от его пептидазной активности, поскольку у каталитически неактивных мутантов по АПФ-2, он не теряет своей рецепторной функции относительно SARS-CoV [16, 25]. Предполагается, что взаимодействие вирусного шиповидного белка с находящимся на клеточной поверхности АПФ-2 приводит к его интернализации через клатрин-зависимый путь, облегчая проникновение SARS-CoV и SARS-CoV-2 в клетки [27]. Кроме этого, вирус способен сам повышать экспрессию на поверхности клетки эктодомена АПФ-2, что увеличивает вероятность проникновения его в клетку [28, 29]. Установлено, что интернализация и выделение эктодомена АПФ-

2 при контакте с шиповидным белком SARS-CoV может вызывать снижение экспрессии АПФ-2 в ткани легких и в культуре клеток. Предполагается, что распознавание АПФ-2 коронавирусами опосредовано тримерным шиповидным белком путем связывания с гидрофобным участком каталитического домена АПФ-2. Это приводит к интернализации и потере эктодомена АПФ-2 и инициирует слияние вирусных частиц и клеток-хозяев [29, 30]. При этом показано, что каталитический активный сайт АПФ-2 не ингибируется шиповидным белком [30].

Взаимодействие вирус–хозяин активирует спайковый белок посредством протеолитической активации. Вирусы с оболочкой, такие как SARS-CoV-2, проникают в клетки-хозяева путем слияния мембран либо через плазматическую мембрану, либо через эндосомальную мембрану [31]. Активация спайкового белка SARS-CoV-2 посредством протеолитического расщепления необходима для его проникновения в клетку [26]. Рецепторно-связывающий домен шиповидного белка SARS-CoV-2 представляет собой наиболее важную особенность этого белка, который расположен на С-конце субъединицы S1 и связывается с АПФ-2 с высокой степенью аффинности [26].

В настоящее время АПФ-2 рассматривается как основной гликопротеин, используемый SARS-CoV2 для проникновения в клетки. Вирионы SARS-CoV2 содержат шиповидный белок S, субъединица которого (S1) способна связывается с АПФ-2. Молекулы клеточной адгезии CD209L/CD209 на поверхности макрофагов и дендритных клеток [32], рецепторы нейропилина (CD 304) и CD147/басигин SARS-CoV-2 [33]. Облегчают поступление в клетку SARS-CoV. Установлено, что CD209L в высокой степени экспрессируется в эпителиальных и эндотелиальных клетках легких и почек и способствует заражению клеток в этих органах SARS-CoV-2 [32]. Не исключено, что и молекулы межклеточной адгезии (ICAM) являются одними из тех рецепторов, которые используют вирусы для проникновения в клетку [34].

Механизмы дисфункции эндотелия, обусловленные взаимодействием вируса SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2. Известно, что эндотелиальные клетки играют главную роль в регуляции сосудистого гомеостаза: влияют на активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, регуляцию проницаемости сосудистой стенки и поддержание равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови [35]. Внедрение в эндотелиальную клетку SARS-CoV-2 через АПФ-2 вызывает снижение экспрессии мембраносвязанного АПФ-2 и одновременную потерю его каталитической активности в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [36]. Связанное с этим повышение уровня ангиотензина II стимулирует экспрессию Plasminogen activator inhibitor-1, в том числе в эндотелиальных клетках, что приводит к гипофибринолизу [37], а снижение уровня ангиотензина 1–7 может смещать баланс в сторону прессорного эффекта РААС, приводящего к ухудшению функций сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19 [38]. Помимо прочего, снижение ферментативной активности АПФ-2 приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и экспрессии тканевого фактора эндотелиальными клетками, а внедрение SARS-CoV-2 в них – к активации системы комплемента и развитию «цитокинового шторма», что вызывает гиперкоагуляцию и образованию тромбов (тромбоангиопатия) [37]. Из этого следует, что активированные эндотелиальные клетки, экспрессирующие молекулы адгезии, являются важным компонентом, вносящим свой вклад в реализацию реакций гемостаза. Например, доказано, что развитие фатальных осложнений и смертность у пациентов с COVID-19 сопровождаются агрессивной воспалительной реакцией с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, известной как «цитокиновый шторм» [4, 5]. Дисфункциональные эндотелиальные клетки, активируемые провоспалительными цитокинами, прямо могут вносить вклад в патогенез тромбоза и воспаления, повышая экспрессию в первую очередь тканевого фактора, снижая антитромботические факторы [37]. Одним из последствий гиперпродукции противовоспалительных цитокинов являются гемокоагулологические нарушения, поскольку давно установлена тесная связь между тромбозом и воспалением, посредством провоспалительных цитокинов – активированные и дисфункциональные эндотелиальные клетки, экспрессирующие Р-селектин, что в совокупности с высоким уровнем провоспалительных цитокинов и высвободившимся фактором фон Виллебранда, стимулируют тромбообразование, а экспрессирующие тканевый фактор моноциты и активированные тромбоциты,

вкупе с внеклеточными ловушками нейтрофилов, способствуют активации каскада коагуляции и повышенной реактивности, агрегации тромбоцитов и формированию тромбов.

Артериальная гипертония, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и ожирение являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 [39]. Общая смертность пациентов с COVID-19 без каких-либо документально подтвержденных сопутствующих заболеваний составила 0,9% по сравнению с 10,5% для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 7,3% для пациентов с сахарным диабетом [40]. Эти сопутствующие заболевания тесно связаны с возрастом, поэтому люди в возрасте 45 лет и старше чаще умирают от COVID-19 по сравнению с более молодой возрастной группой. Старение непосредственно сопровождается сложными структурно-функциональными изменениями сосудистой сети, что приводит к дисфункции эндотелиальных и гладкомышечных клеток – способность стареющих эндотелиальных клеток продуцировать оксид азота и реагировать на агонистические и механические стимулы значительно снижена [26]. Кроме этого, SARS-CoV-2 способен разрушать эндотелиальные и гладкомышечные клетки, проникая в них [41]. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе этих заболеваний, ее усугубление после внедрения вируса SARS-CoV-2 является существенным звеном патогенеза COVID-19.

Одним из возможных молекулярных объяснений клинических наблюдений при артериальной гипертонии, сахарном диабете и ожирении может быть нарушение регуляции локальной системы РААС из-за инфекции SARS-CoV-2. Компоненты системы РААС были обнаружены в сердце, легких и печени [42]. Органная система РААС играет особую роль в реакциях на повреждение/восстановление, воспалении и путях фиброгенеза [43]. Например, в модели острого повреждения легких, вызванного кислотной аспирацией, потеря АПФ-2 у мышей приводила к значительному увеличению проницаемости сосудов в легких, что является отличительной чертой острого повреждения легких у людей [44]. Сердце является важным органом, чувствительным к молекулам РААС. Сообщается, что введение активатора АПФ-2 (например, диминазена ацетурата) ослабляет повреждение сердца, вызванное ишемией, увеличивает количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и восстанавливает нормальный баланс сердечной системы РААС у крыс. Вирусная РНК и сниженная экспрессия АПФ-2 в сердце были обнаружены при аутопсии пациентов с SARS-CoV-2 [23]. АПФ-2 экспрессируется в перидитах человека, а сердечная недостаточность увеличивает экспрессию АПФ-2 [45], что предрасполагает при SARS-CoV-2 к повреждению сердца.

Заключение. Представленный в настоящем обзоре анализ литературных источников свидетельствуют, что эндотелиальные клетки являются одними из ключевых регуляторов гомеостаза, а эндотелиальная дисфункция – одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19. После внедрения вируса SARS-COV-2 в эндотелий, последний повреждается провоспалительными цитокинами (IL-6 и другие) и активированными клетками врожденного иммунитета, что приводит к индукции «маркеров эндотелиальной дисфункции», способствующих гиперкоагуляции. Молекулы ангиотензинпревращающего фермента 2, расположенные на поверхности эндотелиоцитов, играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и связанной с ней сепсис-индуцированной коагулопатии и васкулопатии, являясь рецепторами, связывающими коронавирус SARS-CoV-2 и, тем самым, обеспечивающие внедрение патогена в клетку. Таким образом, посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 реализуется не только проникновение в клетки вируса SARS-CoV-2, но и запускается патофизиологический каскад дисфункции эндотелия, иммунотромбоза, «цитокинового шторма» и полиорганной недостаточности.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Афанасьев Р. М. – 70% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, сбор данных и их анализ, техническое редактирование).

Шаповалов К.Г. – 30% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, техническое и

научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 1239–1242.
2. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 1061–1069.
3. Taylor F.B., Jr., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M., Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86: 1327–1330.
4. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120: 998–1000.
5. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18: 1738–1742.
6. Hassanpour M., Rezaie J., Nouri M., Panahi Y. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*. 2020; 85: 104422.
7. Zmora P., Moldenhauer A.S., Hofmann-Winkler H., Pöhlmann S. TMPRSS2 isoform 1 activates respiratory viruses and is expressed in viral target cells. *Public Library of Science One*. 2015; 10: 0138380.
8. Ren H.L., Wen G.M., Zhao Z.Y., Liu D.H., Xia P. Can CD147 work as a therapeutic target for tumors through COVID-19 infection? *International Journal of Medical Sciences*. 2022; 19: 2087–2092.
9. Cheng Z., Zhou J., To K.K.W., Chu H., Li C., et al. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A(H1N1) influenza and A(H7N9) influenza. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015; 212: 1214–1221.
10. Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A., Chung M.K., et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: An ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Medicine*. 2020; 18: 216.
11. Tolouian R., Tolouian A.C., Ardalan M. Blocking serine protease (TMPRSS2) by bromhexine; looking at potential treatment to prevent COVID-19 infection. *Marshall Journal of Medicine*. 2020; 6: 11–14.
12. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2009; 7: 439–450.
13. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 727–733.
14. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579: 265–269.
15. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1282: 1–23.
16. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426: 450–454.
17. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417: 822–828.
18. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000; 87: 1–9.
19. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;

277: 14838–14843.

20. Dales N.A., Gould A.E., Brown J.A., Calderwood E.F., Guan B., et al. Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *The Journal of the American Chemical Society*. 2002; 124: 11852–11853.
21. Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Maric C., Silva D.M., et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Sci. USA. 2003; 100: 8258–8263.
22. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) *Cardiovascular Research*. 2007; 73: 463–469.
23. Bader M., Alenina N., Andrade-Navarro M.A., Santos R.A. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacological Reviews*. 2014; 66: 1080–1105.
24. Lin C.S., Pan C.H. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008; 65: 1489–1508.
25. Zhang J., Dong J., Martin M., He M., Gongol B., et al. AMP-activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Endothelium Mitigates Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018; 198: 509–520.
26. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–280.
27. Wang S., Guo F., Liu K., Wang H., Rao S., et al. Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. *Virus Research*. 2008; 136: 8–15.
28. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *The Journal of Virology*. 2010; 84: 1198–1205.
29. Haga S., Nagata N., Okamura T., Yamamoto N., Sata T., et al. TACE antagonists blocking ACE2 shedding caused by the spike protein of SARS-CoV are candidate antiviral compounds. *Antiviral Research*. 2010; 85: 551–555.
30. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005; 309: 1864–1868.
31. White J.M., Delos S.E., Brecher M., Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: Multiple variations on a common theme. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2008; 43: 189–219.
32. Amraie R., Napoleon M.A., Yin W., Berrigan J., Suder E., et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and endothelial cells. *bioRxiv*. 2020; 14: 2020.06.22.165803.
33. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., Djannatian M., Franz J., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *bioRxiv*. 2020; 370: 856–860.
34. Kerr J.R. Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection. *Molecular Pathology*. 1999; 52: 220–230.
35. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Жемкова О.В., Валиахметова Л.Х., Шайхутдинова Н.А., и соавт., Эндотелиальная дисфункция у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Практическая медицина*. 2024; 2: 77–83.
36. Tikellis C., Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides*. 2012; 2012: 256294.
37. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 4: 51–63.
38. Yoon H.E., Kim E.N., Kim M.Y., Lim J.H., Jang I., et al. Age-associated changes in the vascular renin-angiotensin system in mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: 6731093.
39. Guan W.-Y., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease

2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020; 382: 1708–1720.

40. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 94: 91–95.
41. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395: 1417–1418.
42. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiological Reviews. 2006; 86: 747–803.
43. Abdul-Hafez A., Mohamed T., Omar H., Shemis M., Uhal B.D. The renin angiotensin system in liver and lung: Impact and therapeutic potential in organ fibrosis. Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. 2018; 5: 00160.
44. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005; 436: 112–116.
45. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovascular Research. 2020; 116: 1097–1100.

References:

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Journal of the American Medical Association. 2020; 323: 1239–1242.
2. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Journal of the American Medical Association. 2020; 323: 1061–1069.
3. Taylor F.B., Jr., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thrombosis and Haemostasis. 2001; 86: 1327–1330.
4. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thrombosis and Haemostasis. 2020; 120: 998–1000.
5. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. Thrombosis and Haemostasis. 2020; 18: 1738–1742.
6. Hassanpour M., Rezaie J., Nouri M., Panahi Y. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases. 2020; 85: 104422.
7. Zmora P., Moldenhauer A.S., Hofmann-Winkler H., Pöhlmann S. TMPRSS2 isoform 1 activates respiratory viruses and is expressed in viral target cells. Public Library of Science One. 2015; 10: 0138380.
8. Ren H.L., Wen G.M., Zhao Z.Y., Liu D.H., Xia P. Can CD147 work as a therapeutic target for tumors through COVID-19 infection? International Journal of Medical Sciences. 2022; 19: 2087–2092.
9. Cheng Z., Zhou J., To K.K.W., Chu H., Li C., et al. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A(H1N1) influenza and A(H7N9) influenza. The Journal of Infectious Diseases. 2015; 212: 1214–1221.
10. Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A., Chung M.K., et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: An ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. BMC Medicine. 2020; 18: 216.
11. Tolouian R., Tolouian A.C., Ardalan M. Blocking serine protease (TMPRSS2) by bromhexine; looking at potential treatment to prevent COVID-19 infection. Marshall Journal of Medicine. 2020; 6: 11–14.
12. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. Nature

- Reviews Microbiology. 2009; 7: 439–450.
13. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 727–733.
 14. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579: 265–269.
 15. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1282: 1–23.
 16. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426: 450–454.
 17. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417: 822–828.
 18. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circulation Research*. 2000; 87: 1–9.
 19. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277: 14838–14843.
 20. Dales N.A., Gould A.E., Brown J.A., Calderwood E.F., Guan B., et al. Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *The Journal of the American Chemical Society*. 2002; 124: 11852–11853.
 21. Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Maric C., Silva D.M., Machado R.P., et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Sci. USA. 2003; 100: 8258–8263.
 22. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) *Cardiovascular Research*. 2007; 73: 463–469.
 23. Bader M., Alenina N., Andrade-Navarro M.A., Santos R.A. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacological Reviews*. 2014; 66: 1080–1105.
 24. Lin C.S., Pan C.H. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008; 65: 1489–1508.
 25. Zhang J., Dong J., Martin M., He M., Gongol B., et al. AMP-activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Endothelium Mitigates Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018; 198: 509–520.
 26. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–280.
 27. Wang S., Guo F., Liu K., Wang H., Rao S., et al. Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. *Virus Research*. 2008; 136: 8–15.
 28. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *The Journal of Virology*. 2010; 84: 1198–1205.
 29. Haga S., Nagata N., Okamura T., Yamamoto N., Sata T., et al. TACE antagonists blocking ACE2 shedding caused by the spike protein of SARS-CoV are candidate antiviral compounds. *Antiviral Research*. 2010; 85: 551–555.
 30. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005; 309: 1864–1868.
 31. White J.M., Delos S.E., Brecher M., Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: Multiple variations on a common theme. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2008; 43: 189–219.
 32. Amraie R., Napoleon M.A., Yin W., Berrigan J., Suder E., et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and

- endothelial cells. bioRxiv. 2020; 14: 2020.06.22.165803.
33. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., Djannatian M., Franz J., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. bioRxiv. 2020; 370: 856–860.
 34. Kerr J.R. Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection. Molecular Pathology. 1999; 52: 220–230.
 35. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Zhemkova O.V., Valiakhmetova L.Kh., Shaykhutdinova N.A., et al. Endothelial dysfunction in patients with coronavirus infection COVID-19. 2024; 2: 77–83.
 36. Tikellis C., Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. International Journal of Peptides. 2012; 2012: 256294.
 37. Kuznik B. I., Khavinson V. Kh., Linkova N. S. COVID-19: Impact on Immunity, Hemostasis and Possible Methods of Correction. Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences. 2020; 4: 51-63.
 38. Yoon H.E., Kim E.N., Kim M.Y., Lim J.H., Jang I., et al. Age-associated changes in the vascular renin-angiotensin system in mice. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016; 2016: 6731093.
 39. Guan W.-Y., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020; 382: 1708–1720.
 40. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 94: 91–95.
 41. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395: 1417–1418.
 42. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiological Reviews. 2006; 86: 747–803.
 43. Abdul-Hafez A., Mohamed T., Omar H., Shemis M., Uhal B.D. The renin angiotensin system in liver and lung: Impact and therapeutic potential in organ fibrosis. Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. 2018; 5: 00160.
 44. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005; 436: 112–116.
 45. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovascular Research. 2020; 116: 1097–1100.

Информация об авторах:

1. **Афанасьев Роман Михайлович**, ассистент кафедры патологической анатомии, аспирант кафедры патологической физиологии, e-mail: crypsydromus@icloud.com, ORCID ID: 0009-0002-7035-6259, ResearchIDs: MVW-7506-2025, AuthorID РИНЦ: 1228472.
2. **Шаповалов Константин Геннадьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, ResearcherID: W-3461-2017, AuthorID РИНЦ: 636196, Scopus ID: 25423070400.

Author information:

1. **Afanasev R.M.**, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, e-mail: crypsydromus@icloud.com, ORCID ID: 0009-0002-7035-6259, ResearchIDs: MVW-7506-2025, AuthorID РИНЦ: 1228472.
2. **Shapovalov K.G.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Therapy, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, ResearcherID: W-3461-2017, AuthorID РИНЦ: 636196, Scopus ID: 25423070400.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2026_2_199

УДК: 616.832-004.2-07-053.2

3.1.24. – Неврология.

3.1.21. – Педиатрия.

Богомолова И.К., Шильникова Т.Н., Леонтьева Е.В.,

Кошовкина Н.Н., Судакова К.И., Рубан Н.В.

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В
ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ****ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39 а**

Резюме. Рассеянный склероз занимает одно из ведущих мест среди причин инвалидности у лиц молодого возраста. В Забайкальском крае отмечается рост заболеваемости рассеянным склерозом среди детского населения, что привлекает особое внимание специалистов. Диагностика рассеянного склероза у детей имеет определенные сложности, связанные с клиническими особенностями дебюта (атипичность симптомов), дифференциальной диагностикой (схожесть с другими демиелинизирующими заболеваниями), особенностями картины МРТ. В статье рассматриваются особенности эпидемиологии, клинических проявлений и течения рассеянного склероза в детском возрасте. Обсуждаются возможные факторы риска развития заболевания. Описывается классический случай пациента с дебютом быстро прогрессирующего рассеянного склероза.

Ключевые слова: педиатрический рассеянный склероз, дети, Забайкальский край

Bogomolova I.K., Shilnikova T.N., Leonteva E.V.,

Koshovkina N.N., Sudakova K.I., Ruban N.V.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS
**Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St.,
Chita, Russia, 672000**

Abstract. Multiple sclerosis occupies one of the leading places among the causes of disability in young people. In the Trans-Baikal Territory, there is an increase in the incidence of multiple sclerosis among the child population, which attracts special attention from specialists. The diagnosis of multiple sclerosis in children has certain difficulties associated with the clinical features of the onset (atypical symptoms), differential diagnosis (similarity with other demyelinating diseases), and features of the MRI. The article discusses the features of epidemiology, clinical manifestations and course of multiple sclerosis in childhood. Possible risk factors for the development of the disease are discussed. The classic case of a patient with the onset of rapidly progressive multiple sclerosis is described.

Keywords: pediatric multiple sclerosis, children, Trans-Baikal Territory

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией, воспалением, нейродегенерацией и образованием склеротических очагов в головном и спинном мозге.

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении заболеваемости рассеянным склерозом в детской популяции, что обосновывает приоритетный исследовательский интерес [1]. Начало заболевания в детском возрасте ассоциировано с ранним развитием стойких неврологических изменений, подтверждая социальную и медико-экономическую значимость проблемы [2]. Среди распространённых проявлений РС особое значение принадлежит когнитивным и

психозомоциональным нарушениям, которые возникают на ранних этапах заболевания, оказывают негативное влияние на обучение, приводят к долгосрочным проблемам с адаптацией ребенка, существенно влияют на качество жизни пациента и его семьи [3], в связи с чем изучение особенностей течения рассеянного склероза у детей представляет собой актуальную задачу современной педиатрической неврологии и имеет важное значение для оптимизации долгосрочного прогноза, улучшения качества жизни, а также разработки более эффективных методов профилактики, диагностики и лечения.

Первые сообщения о случаях рассеянного склероза прослеживались с XIV века [4], к концу XIX века Жан-Марином Шарко охарактеризованы клинические признаки РС, т. н. «триада Шарко» включала нистагм, интенционный тремор и скандирующую речь [5]. Ученый первым диагностировал РС у живого пациента, при этом подвергал сомнению возможности заболевания в детском возрасте. Последователи Шарко описали 13 случаев РС в детском возрасте, но впоследствии большинство первоначальных диагнозов признано ошибочными. Сложность постановки диагноза РС у детей и необходимость тщательной дифференциальной диагностики связывали с клинической симптоматикой, схожей с острыми демиелинизирующими и наследственными нейродегенеративными заболеваниями [5]. Тем не менее, в литературе представлены единичные случаи дебюта рассеянного склероза у детей первых трёх лет жизни, даже у ребенка 10 месяцев жизни [2, 4].

Долгое время основой диагноза служила клиническая картина, не требующая подтверждения лабораторными и инструментальными исследованиями. К концу 90-х годов прошлого столетия увеличилось число пациентов с достоверным диагнозом РС в связи с использованием единых диагностических критериев. На современном этапе изучения РС внедрены методы патогенетической терапии рассеянного склероза у детей и подростков с помощью переноса клинического и научного опыта лечения РС у взрослых пациентов [6].

По данным Атласа международной ассоциации РС, число пациентов во всем мире составляет 2,9 млн человек [7]. В Российской Федерации наблюдаемый рост распространенности РС зависит от региона и этнических особенностей [8]. Забайкальский край относится к зонам среднего риска по РС, с вариабельностью показателя, в среднем, от 20 до 40 случаев на 100 тысяч населения для всех возрастов. РС у детей встречается редко — менее чем в 5–10% от всех случаев заболевания. По международным оценкам распространенность детского РС составляет примерно 1,48 случая на 100 000 детского населения. В Забайкальском крае на 01.01.2026 с установленным диагнозом рассеянный склероз наблюдаются 4 детей в возрасте до 18 лет.

В настоящее время на территории Российской Федерации отсутствует единый централизованный национальный регистр пациентов с рассеянным склерозом, сопоставимый по структуре и охвату с регистрами стран Европы. Данные о распространённости, заболеваемости и клинических особенностях РС в России, в основном, формируются на основе региональных клинко-эпидемиологических исследований, локальных электронных регистров, создаваемых на базе отдельных медицинских центров или субъектов РФ, аналитических обзоров и выборочных популяционных исследований [1, 8].

Первые признаки заболевания у 3–10% пациентов с РС проявились в детстве или подростковом возрасте, средний возраст начала заболевания в детской популяции — 16 лет, в диапазоне от 7 до 17 лет [9, 10]. До периода полового созревания девочки и мальчики болеют одинаково, однако с наступлением пубертата отмечается резкое смещение в сторону женского пола, и у подростков соотношение становится приблизительно 2–3:1, аналогично взрослой популяции.

РС — мультифакторное заболевание, развитие которого обусловлено взаимодействием внешних факторов, таких как вирусы, гиповитаминоз D, географическая широта и доступность солнечных лучей, а также генетическая предрасположенность. Причины и прогресс самого заболевания до конца не изучены [11, 15]. В ходе крупномасштабных исследований выявлено 236 генетических вариантов, ассоциированных с повышенной вероятностью развития РС, часть из них также связана с риском развития других аутоиммунных и воспалительных заболеваний. При этом не установлено ни одного гена, встречающегося исключительно у пациентов с рассеянным склерозом [12].

Исследования последних лет подтверждают роль вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) как ключевого триггера РС [13], сероконверсия по ЭБВ предшествует развитию заболевания у подавляющего (97%) большинства пациентов, после инфицирования риск развития РС возростал более чем в 30 раз [13]. Другими авторами установлено, что инфекции, вызванные вирусом герпеса 6-го типа (ВГЧ-6) и вирусом ветряной оспы сопряжены с повышенной вероятностью развития рассеянного склероза [14].

Для педиатрического РС характерно острое начало заболевания [16]. Первое обострение может напоминать острый диссеминированный энцефаломиелит, особенно у детей младшего возраста [17]. Первыми признаками РС у детей часто являются нарушение походки, потеря зрения или неврит зрительного нерва, двигательная слабость, изменения в работе органов чувств, поражение ствола головного мозга, поперечный миелит, поражения мозжечка, больших полушарий. Примерно у трети детей, перенесших острое демиелинизирующее заболевание, впоследствии диагностируются рассеянный склероз или заболевание спектра оптиконевромиелита [18, 19].

Течение рассеянного склероза варьирует от доброкачественного типа с относительно низкими ограничениями в здоровье на протяжении длительного периода болезни (15 лет) до злокачественных форм с формированием тяжёлой инвалидности или даже смерти ребенка в течение нескольких месяцев после начала заболевания. У детей обычно наблюдается рецидивирующе-ремиттирующий тип течения рассеянного склероза [16]. До полового созревания дебют чаще бывает полисимптоматическим и тяжелым, с поражением двигательных функций, ствола мозга, дисфункцией сфинктеров и когнитивными нарушениями, а в пубертатном периоде первыми проявлениями РС чаще служит неврит зрительного нерва или сенсорные симптомы [20].

По сравнению со взрослыми, у детей с РС наблюдается высокая частота рецидивов, большее количество очагов поражения на МРТ, выраженные когнитивные нарушения при относительно медленной инвалидизации, что делает раннюю диагностику и назначение эффективной терапии особенно важными для сохранения качества жизни и функционального потенциала ребенка.

Как и у взрослых, диагноз РС основывается на совокупности характерных клинических признаков, результатов нейровизуализации, анализов крови, спинномозговой жидкости с использованием единого подхода к диагностике рассеянного склероза у пациентов с рецидивирующим или прогрессирующим течением заболевания [21].

Терапия рассеянного склероза у детей, как и у взрослых, включает лечение в период обострения и ремиссии. Сложности подбора лекарственных препаратов обусловлены возрастными ограничениями. В стадию обострения применяют глюкокортикостероиды в режиме пульс-терапии и плазмаферез [22]. В России для лечения РС у детей в стадии ремиссии официально доступны препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС): с 12-летнего возраста – интерферон- β (первая линия), с 10 лет – финголимод и глатирамера ацетат (вторая линия).

Важное значение принадлежит поддерживающим мерам, таким как достаточная обеспеченность витамином D, что ассоциировано со снижением частоты рецидивов [15], а также сбалансированному питанию с увеличением доли овощей и снижением потребления насыщенных жиров. Регулярная физическая активность связана с уменьшением объема очагов на МРТ и снижением частоты рецидивов [23]. Лечение рассеянного склероза у детей требует индивидуального подхода, ранней диагностики и своевременного начала терапии.

Реабилитация детей с рассеянным склерозом представляет собой комплексный, непрерывный и адаптивный процесс, интегрированный в общую схему лечения. Наиболее эффективной является модель мультидисциплинарной команды в составе невролога, реабилитолога, физического терапевта, нейропсихолога, логопеда, социального работника, работающей в тесном контакте с семьей и школой. Раннее начало реабилитации, регулярность мероприятий и соответствие возрастным потребностям ребенка являются ключевыми факторами, позволяющими максимально сохранить функциональную независимость, улучшить качество жизни и обеспечить полноценное психосоциальное развитие пациента.

Представляем историю болезни дебюта быстро прогрессирующего РС у подростка.

Клиническое наблюдение. Пациентка А., 15 лет, поступила в отделение неврологии детского

стационара с жалобами на шаткость походки, боли в области шеи, спины во время движений, снижение зрения в течение 3 недель.

Анамнез жизни: от 4 беременности, 4 родов. Беременность протекала на фоне острой респираторной инфекции и обострения бронхиальной астмы, осложнилась хронической фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, маловодием, угрозой прерывания. Роды оперативные, преждевременные на сроке 34-35 недель. Родилась с массой тела 2 390 г, рост – 46 см, 6-7 баллов по Апгар. До 1 года наблюдалась с диагнозом: ВАР (дефект межжелудочковой перегородки), перинатальное поражение центральной нервной системы. Перенесенные заболевания: обструктивный бронхит, тонзиллит, ринофарингиты. В возрасте 7 лет обращалась к неврологу с жалобами на носовые кровотечения. В 14 лет оперирована по поводу острого флегмонозного аппендицита. Привита согласно национального календаря, по индивидуальному графику. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность отягощена – у мамы бронхиальная астма.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 5 месяцев, первоначально изменился почерк, но за медицинской помощью не обращались, затем появилось онемение в ногах и руках, в последующем на протяжении 3 недель быстро прогрессировало снижение зрения и нарушение походки. Данные симптомы сохранялись на протяжении 2 месяцев, амбулаторно осмотрена офтальмологом, неврологом. Выполнено МРТ головного мозга и выявлены изменения, указывающие на демиелинизирующее заболевание головного и спинного мозга. Выставлен диагноз: демиелинизирующее заболевание головного мозга. Госпитализирована в стационар. Проведено обследование: общеклинические анализы без особенностей; в общем анализе ликвора: цитоз – 4,0 кл/мкл, эритроциты измененные – 51,0 кл/мкл, эритроциты свежие – 13,0 кл/мкл. Зрительные вызванные потенциалы: признаки замедления проведения зрительной афферентации в кору с обеих сторон, слева грубее. Снижение амплитуды ответов с обеих сторон. МРТ головного мозга: очаговые изменения головного мозга, спинного мозга на уровне С1-2, демиелинизирующего генеза, активная стадия. Маркеры аутоиммунных заболеваний: антитела к аквапорины 4 (NMO), IgG < 1:10 титр, АТ к NMDA рецептору, IgG < 1:10 титр. Олигоклональный IgG тип 1: определен поликлональный синтез IgG в цереброспинальной жидкости и крови (1 тип синтеза). Такой тип синтеза олигоклональных иммуноглобулинов не является подтверждением отсутствия у пациента РС, что встречается с частотой до 13% при этом заболевании. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа, лямбда в ликворе: свободные лямбда-цепи 0,06 мкг/мл. Свободные каппа-цепи спинномозговой жидкости (СМЖ) 0,09 мкг/мл. В крови методом ПЦР крови обнаружен вирус простого герпеса 6 типа в количестве 5 копий×10⁵ и в ликворе ПЦР на герпесвирусные инфекции – без патологии. Компьютерная периметрия обоих глаз: частичная атрофия зрительного нерва обоих глаз. Оценка по шкале EDSS – 4,5 балла.

Проведена телемедицинская консультация с НМИЦ здоровья детей Минздрава России г. Москвы. Учитывая данные анамнеза, МРТ-картины в виде множественных разнокалиберных очагов, расположенных пери- и суправентрикулярно, субкортикально и интракаллёзно, на уровне С1-С2 сегментов спинного мозга, а также наличия очага с кольцевидным накоплением контрастного вещества в правом полушарии головного мозга, подтверждающие активность процесса и соответствующие критериям Мак-Дональда 2017 года [24], ребенку выставлен диагноз: рассеянный склероз, быстро прогрессирующее течение. Осложнение: спастический тетрапарез с преобладанием правостороннего гемипареза. Атаксический синдром. Бульбарная дизартрия. Частичная атрофия зрительного нерва обоих глаз.

В связи с агрессивным течением рассеянного склероза, согласно клиническим рекомендациям рекомендована инициация терапии ПИТРС высокой эффективности: финголимод 0,5 мг в сутки для постоянного приема [24].

Проведено лечение: пульс-терапия преднизолоном с неполным положительным эффектом: самочувствие улучшилось, купировался атаксический синдром.

Через 3 месяца ребенок повторно поступает в стационар с жалобами на повышенную утомляемость, боли в области шеи, сохранение слабости в руках и ногах, при этом стала писать правой рукой, но

дисграфия сохраняется.

Неврологический статус: мышечный тонус равномерно снижен во всех конечностях. Мышечная сила снижена (в проксимальных отделах – 4 балла, в дистальных – 3-4 балла). Снижение болевой чувствительности слева в верхней и нижней конечностях. Сухожильные рефлексы с ног высокие, симптом Бабинского положительный справа. Походка атаксичная. Координация нарушена при ходьбе. При пальценосовой пробе – интенция слева и справа. При повторном обследовании на МРТ – очаговые изменения головного мозга демиелинизирующего генеза, неактивная стадия. В сравнение с предыдущим исследованием положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров очагов, отсутствие перифокального отека очагов, контрастирования очагов. Оценка по шкале EDDS – 2,0 балла. Проведено лечение: пульс-терапия дексаметазоном, нейрореабилитация с незначительным улучшением.

Через 2 месяца вновь госпитализирована в отделение неврологии с сохраняющимися жалобами на повышенную утомляемость, слабость в руках и ногах. В неврологическом статусе: мышечная сила сохранена, сухожильные рефлексы живые, пальценосовая проба: выполняет удовлетворительно. Сохраняется атаксичная походка. Оценка по шкале EDDS остается прежней, 2,0 балла. Назначено лечение: толперизон 0,05 мг, физиотерапия. Выписывается в удовлетворительном состоянии с улучшением.

Через месяц от последней госпитализации направлена в стационар педиатром в связи с обострением заболевания. Жалобы при поступлении на выраженное онемение в нижних конечностях в течение нескольких дней, повышенную утомляемость, незначительную слабость в руках, дисграфию, дисфонию. При осмотре рефлекторно-двигательная сфера: тонус мышц умеренно снижен. Сухожильные рефлексы оживлены. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. Походка атаксическая. Со стороны черепно-мозговых нервов: нистагм при крайнем отведении взгляда в стороны. Фоноция изменена: голос хриплый и тихий. Глоточный и рвотный рефлекс незначительно снижены. Оценка по шкале EDDS – 2,5 балла. Получила курс плазмафереза, миорелаксанты. Выписывается с улучшением состояния. Иницирована терапия финголимодом 0,5 мг в сутки.

Обсуждение. Клинический случай иллюстрирует классический дебют быстро прогрессирующего РС у подростка, возможности быстрой верификации диагноза с помощью МРТ, исследования ликвора указывают на важность раннего, агрессивного подхода к лечению для сохранения качества жизни ребенка на долгие годы.

Выводы.

Рассеянный склероз у детей встречается значительно реже, чем во взрослой популяции (около 5–10% от всех случаев). Отмечается тенденция к росту заболеваемости рассеянным склерозом в детском возрасте. Симптомы педиатрического рассеянного склероза часто нетипичны и могут маскироваться под другие заболевания. Своевременная диагностика и лечение важны для благоприятного прогноза и сохранения качества жизни ребенка.

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.

Богомоллова Ирина Кимовна – 30% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шильникова Татьяна Николаевна – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ, статистическая обработка, интерпретация данных, обоснование рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы).

Леонтьева Елена Викторовна – 10% (сбор данных).

Кошовкина Надежда Николаевна – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Судакова Кристина Игоревна – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Рубан Наталья Васильевна – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Список литературы:

1. Бойко А.Н. Современная эпидемиология рассеянного склероза с началом в детском и юношеском возрасте (педиатрический рассеянный склероз). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2025. № 7. 34–38. DOI: 10.17116/jnevro202512507234.
2. Alroughani R., Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. BMC Neurol. 2018 Mar. 9. 18 (1). 27. doi: 10.1186/s12883-018-1026-3.
3. Portaccio E., De Meo E., Bellinvia A., Amato M.P. Cognitive Issues in Pediatric Multiple Sclerosis. Brain Sci. 2021 Mar. 30. 11 (4). 442. doi: 10.3390/brainsci11040442.
4. Dighriri I.M., Aldalbahi A.A., Albeladi F. et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. Cureus. 2023 Jan. 2. 15 (1). e33242. doi: 10.7759/cureus.33242.
5. Contractor R.N., Shah M., Manwell W., Dempsey K.J., Simhadri P. Jean-Martin Charcot: Pioneer of Neurology. Cureus. 2024 Aug. 13. 16 (8). e66762. doi: 10.7759/cureus.66762.
6. Sørensen P.S., Bramow S., Magyari M. et al. Torben Fog - A Danish pioneer in a multi-faceted spectrum of multiple sclerosis research. Mult Scler. 2024 May. 30 (6). 623–629. doi: 10.1177/13524585241239506.
7. Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition. Available from: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
8. Boyko A., Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. Brain Sci. 2020 May 18. 10 (5). 305. doi: 10.3390/brainsci10050305.
9. Boesen M.S., Magyari M., Koch-Henriksen N. et al. Pediatric-onset multiple sclerosis and other acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Denmark during 1977–2015: A nationwide population-based incidence study. Mult Scler. 2018 Jul. 24 (8). 1077–1086. doi: 10.1177/1352458517713669.
10. Eskandarieh S., Sahraian M.A., Molazadeh N., Moghadasi A.N. Pediatric multiple sclerosis and its familial recurrence: A population based study (1999–2017). Mult Scler Relat Disord. 2019 Nov. 36: 101377. doi: 10.1016/j.msard.2019.101377.
11. Искандярова М.С., Копнин А.В., Копнина Д.А., Лобанова А.А., Негоднова Е.В. Анализ современных данных о влиянии иммунных и микробиологических факторов на повреждение центральной нервной системы. Огарёв-Online. 2023. № 3 (188). <https://sciup.org/ogarev-online/2023-3-11>.
12. Goris A., Vandebergh M., McCauley J.L., Saarela J., Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. Lancet Neurol. 2022 Sep. 21 (9). 830–842. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00255-1.
13. Bjornevik K., Cortese M., Healy B.C. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022 Jan. 21. 375 (6578): 296–301. doi: 10.1126/science.abj8222.
14. Vitturi B.K., Cellerino M., Boccia D. et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2025 Jul. 15. 272 (8). 513. doi: 10.1007/s00415-025-13248-0.
15. Balasooriya N.N., Elliott T.M., Neale R.E. et al. The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2024 Oct. 90. 105804. doi: 10.1016/j.msard.2024.105804.
16. Xiong H., Zhang Y.H., Zhou R. et al. Clinical features and management of multiple sclerosis in children. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2007 Aug. 45 (8). 568–73. Chinese.
17. Tenenbaum S.N. Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. Neuroimaging Clin N Am. 2017 May. 27 (2). 229–250. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.007.
18. Wang C.X., Greenberg B.M. Pediatric Multiple Sclerosis: From Recognition to Practical Clinical Management. Neurol Clin. 2018 Feb. 36 (1). 135–149. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.005.

19. Banwell B., Krupp L., Kennedy J. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007 Sep. 6 (9). 773–81. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70196-5.
20. Hwang, Joon & Kim., Seong-Joon & Yu., Young & Chung., Hum. (2008). Clinical characteristics of multiple sclerosis and associated optic neuritis in Korean children. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 11. 559–63. 10.1016/j.jaapos.2007.04.021.
21. Montalban X., Lebrun-Frény C., Oh J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2025 Oct. 24 (10). 850–865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4.
22. Jakimovski D., Awan S., Eckert S.P., Farooq O., Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs.* 2022 Jan. 36 (1). 45–59. doi: 10.1007/s40263-021-00887-w.
23. Brenton J.N., Kammeyer R., Gluck L., Schreiner T., Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. *Semin Neurol.* 2020 Apr. 40 (2). 192–200. doi: 10.1055/s-0040-1703000.
24. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рассеянный склероз». Москва. 2025.

References:

1. Boyko A.N. Current epidemiology of MS with onset in childhood and adolescence (pediatric multiple sclerosis) *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2025. №. 7. Vyp. 2. С. 34–38. DOI: 10.17116/jnevro202512507234. in Russian.
2. Alroughani R., Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* 2018 Mar. 9. 18 (1). 27. doi: 10.1186/s12883-018-1026-3.
3. Portaccio E., De Meo E., Bellinva A., Amato M.P. Cognitive Issues in Pediatric Multiple Sclerosis. *Brain Sci.* 2021 Mar. 30. 11 (4). 442. doi: 10.3390/brainsci11040442.
4. Dighriri I.M., Aldalbahi A.A., Albeladi F. et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus.* 2023 Jan. 2. 15 (1). e33242. doi: 10.7759/cureus.33242.
5. Contractor R.N., Shah M., Manwell W., Dempsey K.J., Simhadri P. Jean-Martin Charcot: Pioneer of Neurology. *Cureus.* 2024 Aug. 13. 16 (8). e66762. doi: 10.7759/cureus.66762.
6. Sørensen P.S., Bramow S., Magyari M. et al. Torben Fog - A Danish pioneer in a multi-faceted spectrum of multiple sclerosis research. *Mult Scler.* 2024 May. 30 (6). 623–629. doi: 10.1177/13524585241239506.
7. Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition. Available from: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
8. Boyko A., Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020 May 18. 10 (5). 305. doi: 10.3390/brainsci10050305.
9. Boesen M.S., Magyari M., Koch-Henriksen N. et al. Pediatric-onset multiple sclerosis and other acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Denmark during 1977–2015: A nationwide population-based incidence study. *Mult Scler.* 2018 Jul. 24 (8). 1077–1086. doi: 10.1177/1352458517713669.
10. Eskandarieh S., Sahraian M.A., Molazadeh N., Moghadasi A.N. Pediatric multiple sclerosis and its familial recurrence: A population based study (1999–2017). *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov. 36: 101377. doi: 10.1016/j.msard.2019.101377.
11. Iskandaryarova M.S., Kopnin A.V., Kopnina D.A., Lobanova A.A., Negodnova E.V. Analysis of current data on the influence of immune and microbiological factors on damage to the central nervous system. *Ogaryev-Online.* 2023. №. 3 (188). Available from: <https://sciup.org/ogarev-online/2023-3-11>. In Russian.
12. Goris A., Vandebergh M., McCauley J.L., Saarela J., Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol.* 2022 Sep. 21 (9). 830–842. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00255-1.

13. Bjornevik K., Cortese M., Healy B.C. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan. 21. 375 (6578): 296–301. doi: 10.1126/science.abj8222.
14. Vitturi B.K., Cellerino M., Boccia D. et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025 Jul. 15. 272 (8). 513. doi: 10.1007/s00415-025-13248-0.
15. Balasooriya N.N., Elliott T.M., Neale R.E. et al. The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Oct. 90. 105804. doi: 10.1016/j.msard.2024.105804.
16. Xiong H., Zhang Y.H., Zhou R. et al. Clinical features and management of multiple sclerosis in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2007 Aug. 45 (8). 568–73. Chinese.
17. Tenenbaum S.N. Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May 27 (2). 229–250. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.007.
18. Wang C.X., Greenberg B.M. Pediatric Multiple Sclerosis: From Recognition to Practical Clinical Management. *Neurol Clin*. 2018 Feb. 36 (1). 135–149. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.005.
19. Banwell B., Krupp L., Kennedy J. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol*. 2007 Sep. 6 (9). 773–81. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70196-5.
20. Hwang, Joon & Kim., Seong-Joon & Yu., Young & Chung., Hum. (2008). Clinical characteristics of multiple sclerosis and associated optic neuritis in Korean children. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 11. 559–63. 10.1016/j.jaapos.2007.04.021.
21. Montalban X., Lebrun-Frény C., Oh J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025 Oct. 24 (10). 850–865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4.
22. Jakimovski D., Awan S., Eckert S.P., Farooq O., Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jan. 36 (1). 45–59. doi: 10.1007/s40263-021-00887-w.
23. Brenton J.N., Kammeyer R., Gluck L., Schreiner T., Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. *Semin Neurol*. 2020 Apr. 40 (2). 192–200. doi: 10.1055/s-0040-1703000.
24. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Multiple sclerosis". Moscow. 2025. In Russian.

Информация об авторах:

1. **Богомолова Ирина Кимовна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, WOS Research ID: R-2691-2017, Scopus Author ID: 57205157038, ID РИНЦ: 276798.
2. **Шильникова Татьяна Николаевна**, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: shilnikova78@mail.ru, SPIN-код: 9153-9850, ORCID ID:0009-00000-0741-2671.
3. **Леонтьева Елена Викторовна**, к.м.н, главный внештатный детский невролог Министерства здравоохранения Забайкальского края, заведующий отделением неврологии и детской нейрореабилитации.
4. **Кошовкина Надежда Николаевна**, ординатор по специальности «Педиатрия», e-mail: koshovkinaa@mail.ru.
5. **Судакова Кристина Игоревна**, ординатор по специальности «Педиатрия», e-mail: kristina.belokrylova@gmail.com.
6. **Рубан Наталья Васильевна**, ординатор по специальности «Педиатрия», e-mail: ruban.natalja2001@yandex.ru.

Author information:

1. **Bogomolova I.K.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Medical and Dental Faculties, WOS Research ID: R-2691-2017, Scopus Author ID: 57205157038, RSCI ID: 276798.
2. **Shilnikova T.N.**, Assistant Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: shilnikova78@mail.ru, SPIN code: 9153-9850, ORCID ID:0009-0000-0741-2671.
3. **Leonteva E.V.**, Candidate of Medical Sciences, Chief Freelance Pediatric Neurologist of the Ministry of Health of the Trans-Baikal Territory, Head of the Department of Neurology and Pediatric Neurorehabilitation.
4. **Koshovkina N.N.**, resident in the specialty of "Pediatrics", e-mail: koshovkinaa@mail.ru.
5. **Sudakova K.I.**, resident in the specialty of "Pediatrics", e-mail: kristina.belokrylova@gmail.com.
6. **Ruban N.V.**, resident in the specialty of "Pediatrics" e-mail: ruban.natalja2001@yandex.ru.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

¹Быков Ю.Н., ¹Панферова Е.И., ¹Скворцова Ю.А., ¹Бендер Т.Б., ²Загвозкина Т.Н., ²Аникина И.В.

CLIPPERS-СИНДРОМ – НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОРФАНЕТИКА

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

²Клиники ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, Россия, г. Иркутск, Бул. Гагарина, 18

Резюме. CLIPPERS-синдром — редкое хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением ствола мозга и мозжечка. Патогномоничный радиологический признак — множественные точечно-линейные очаги контрастирования в мосту («симптом соли с перцем»), выявляемые при магнитно-резонансной томографии с контрастом. Диагностика затруднена из-за редкости состояния и низкой осведомленности врачей. Ключевой особенностью синдрома является выраженный положительный ответ на терапию кортикостероидами. В статье на примере представленного клинического случая подчеркивается важность своевременного распознавания этой излечимой патологии для назначения эффективной терапии.

Ключевые слова: CLIPPERS-синдром, симптом «соль с перцем», глюкокортикостероиды, хронический лимфоцитарный энцефалит

¹Bykov Yu.N., ¹Panferova E.I., ¹Skvortsova Yu.A., ¹Bender T.B., ²Zagvozkina T.N., ²Anikina I.V.

CLIPPERS-SYNDROME – A NEUROLOGICAL ORPHAN DISORDER

¹Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russia, 664003;

²Clinic of Irkutsk State Medical University, 18, Gagarin Blv., Irkutsk, Russia, 664003

Abstract. CLIPPERS-syndrome is a rare chronic inflammatory disease of the central nervous system, predominantly affecting the brainstem and cerebellum. Its pathognomonic radiological sign is multiple punctate and linear contrast-enhancing foci in the pons (the "salt-and-pepper" sign), detected on contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Diagnosis is challenging due to the condition's rarity and low awareness among physicians. A key feature of the syndrome is its pronounced positive response to corticosteroid therapy. Presented clinical case ample emphasizes the importance of timely recognition of this treatable pathology for initiating effective treatment.

Keywords: CLIPPERS-syndrome, "salt-and-pepper" sign, glucocorticosteroids, chronic lymphocytic encephalitis

Научный обзор. CLIPPERS-синдром (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) — хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикоидами (ГКС) [1]. Представляет собой редкое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), впервые детально описанное Pittock и соавт. в 2010 году [2]. На сегодняшний день в мировой литературе описано не более ста спорадических случаев данного синдрома [3]. Для заболевания характерно подострое развитие неврологического дефицита. Возраст манифестации широко варьирует — от первого до девятого десятилетия жизни (от 10 до 86 лет) без четкой гендерной предрасположенности [4].

Этиология и патогенез CLIPPERS-синдрома остаются предметом активных исследований и окончательно не установлены. Ключевым патофизиологическим процессом является плотная периваскулярная и паренхиматозная лимфоцитарная инфильтрация структур ЦНС, с

преимущественной локализацией в варолиевом мосту, среднем мозге, мозжечке и спинном мозге [5].

Клиническая картина полиморфна и определяется топографией воспалительных очагов. Наиболее типичными проявлениями служат стволово-мозжечковые синдромы: атаксия, диплопия, иные глазодвигательные расстройства, головокружение, симптомы бульбарного и псевдобульбарного поражения. Помимо этого, могут наблюдаться когнитивные нарушения, признаки миелопатии в виде спастичности и парезов [6]. В ряде публикаций описаны менее частые или атипичные симптомы, такие как кольцевидная эритема [7], офтальмоплегия, парез вертикального взора, психотические эпизоды [8], цефалгия и дизестезия кожи волосистой части головы [9].

Ведущая роль в инструментальной диагностике отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Патогномоничным нейровизуализационным признаком является обнаружение множественных точечных и/или мелких кольцевидных очагов накопления контрастного препарата в пределах моста, создающих характерную картину «соли с перцем» [10].

Современная диагностика базируется на комплексных критериях, первоначально предложенных Simon и соавт. (2012) и впоследствии модифицированных Tobin и соавт. (2017) [11], которые включают три группы признаков:

1. Клинические критерии:

- подострое развитие симптоматики, указывающей на поражение варолиева моста и мозжечка, при возможном наличии иных признаков вовлечения ЦНС (когнитивный дефицит, миелопатия);
- четкий положительный клинический и радиологический ответ на терапию ГКС;
- отсутствие клинических и электрофизиологических признаков поражения периферической нервной системы;
- исключение альтернативных нозологий, способных объяснить имеющуюся симптоматику.

2. Нейровизуализационные критерии (по данным МРТ):

- наличие множественных гомогенно контрастирующихся очагов диаметром менее 3 мм, без масс-эффекта, с преимущественной локализацией в мосту и мозжечке;
- значительное регрессирование или полное исчезновение указанных очагов на фоне терапии ГКС при контрольном МРТ-исследовании;
- отсутствие существенного несоответствия между зоной измененного сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и площадью накопления контраста на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ);
- возможное наличие аналогичных по характеристикам очагов в спинном мозге.

3. Патоморфологические критерии (при выполнении биопсии):

- выраженная, преимущественно периваскулярная, а также диффузная паренхиматозная лимфоцитарная инфильтрация с вовлечением как белого, так и серого вещества;
- преобладание в инфильтрате Т-лимфоцитов (популяций CD4⁺ и CD8⁺) в сочетании с макрофагами;
- отсутствие признаков первичной демиелинизации; возможны лишь минимальные вторичные демиелинизирующие изменения.

Диагностика CLIPPERS-синдрома основывается на совокупной оценке клинических и нейровизуализационных данных.

Установление вероятного диагноза требует сочетания характерной клиники и результатов МРТ. К клиническим признакам относят подострое развитие стволово-мозжечковой симптоматики с последующим быстрым положительным ответом на терапию ГКС при условии тщательного исключения альтернативных патологий (инфекционных, системных васкулитов, лимфопролиферативных заболеваний, нейросаркоидоза и др.). Ключевыми нейровизуализационными критериями являются выявление при МРТ множественных мелких (менее 3 мм) гомогенно контрастирующихся очагов с преимущественной локализацией в мосту и мозжечке, а также их значительный регресс или полное исчезновение на фоне стероидной терапии [12].

Верификация диагноза (подтвержденный CLIPPERS-синдром) достигается при дополнении указанной картины результатами патоморфологического исследования. Хотя гистологическое подтверждение не является строго обязательным для инициации терапии, оно приобретает решающее значение в атипичных или сложных для интерпретации случаях, а также при наличии подозрений на

иные нозологии (в частности, первичную лимфому ЦНС). Проведение стереотаксической биопсии головного мозга с последующим обнаружением характерной гистологической картины (соответствующей установленным патоморфологическим критериям) существенно повышает уровень достоверности клинического диагноза [13].

Основу терапевтической стратегии при CLIPPERS-синдроме составляет длительная иммуносупрессивная терапия ГКС. Общепринятым стандартом является назначение пульс-терапии метилпреднизолоном в высоких дозах (1 000 мг внутривенно в течение 3–5 дней) с последующим переходом на длительный пероральный прием преднизолона в поддерживающей дозе 10–20 мг/сут. На фоне такого лечения, как правило, наблюдается выраженный положительный клинко-радиологический ответ. Однако характерной чертой заболевания является развитие рецидивов или прогрессирование симптоматики при попытке снижения дозы или отмены ГКС, что указывает на необходимость продолжительной иммуносупрессии [14].

В литературе также описан опыт успешного применения противотуберкулезной терапии у пациента с CLIPPERS-синдромом. Этот фармакологический эффект, по-видимому, может быть связан не только с антимикробным, но и с выраженным противовоспалительным действием рифампицина. Данный препарат ингибирует ключевой провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, активирующий каскад цитокинов в иммунокомпетентных клетках, а также модулирует дифференцировку и функцию Т-хелперов 17 типа (Th17). Поскольку в патогенезе CLIPPERS-синдрома обсуждается роль дисбаланса различных субпопуляций Т-лимфоцитов (включая Th1, Th2, Th17 и регуляторные Т-клетки Foxp3+), иммуномодулирующее действие рифампицина может представлять собой дополнительный терапевтический механизм [15].

Клиническое наблюдение. Приводим случай наблюдения пациентки с CLIPPERS-синдромом. От пациентки получено письменное информированное согласие на использование и публикацию материалов.

В клинику нервных болезней Иркутского Государственного Медицинского Университета в сентябре 2025 года была госпитализирована пациентка 54 лет с жалобами на выраженную статико-локомоторную атаксию (постоянное пошатывание), с невозможностью самостоятельной ходьбы, в том числе из-за болевого синдрома в правом тазобедренном суставе. Интенционный тремор верхних конечностей. Слабость рук с нарушением тонких движений (предметы выпадали из рук). Периодические тонико-клонические генерализованные судорожные приступы с последующей длительной потерей сознания. Также отмечались эпизоды помрачения сознания, сопровождавшиеся сложными зрительными («живые, двигающиеся стены», «падающий снег за окном») и слуховыми галлюцинациями («комментирующий голос»), с постприступной агрессией. Регистрировались фокальные миоклонические подергивания по всему телу и крампи в стопах. Выраженное снижение кратковременной памяти, элементы амнестической афазии. В рамках психотической симптоматики — стойкие галлюцинаторно-бредовые переживания. Выраженное несистемное головокружение с тошнотой и рвотой, транзиторная утренняя диплопия, сопряженная с дизартрией и дезориентацией. Отмечалась ортостатическая гипотензия (снижение АД до 90/60 мм рт. ст.), тахикардия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (недержание мочи) и кишечника (запоры).

Из анамнеза жизни, известно, что пациентка имеет законченное средне-специальное образование в сфере здравоохранения. Социальный статус характеризуется наличием семьи (состоит в браке) и одного ребенка. Данные о фактах серьезных травм в прошлом отсутствуют. В структуре сопутствующей патологии отмечается наличие артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Из перенесенных оперативных вмешательств в анамнезе зафиксировано эндопротезирование правого тазобедренного сустава (январь 2025 г.). Нет данных за отягощенность по заболеваниям нервной системы среди кровных родственников первой и второй линии. Пациентка отрицает наличие табакокурения, злоупотребления алкоголем. Эпидемиологический анамнез в отношении укусов клещей также является негативным.

Пациентка считает себя больной с 2016 года, когда впервые возник комплекс симптомов, включавший приступы системного головокружения с тошнотой и рвотой, статико-локомоторную

атаксию и двустороннее снижение слуха, что первоначально трактовалось как проявление болезни Меньера.

В октябре 2020 года при первичном нейровизуализационном обследовании (МРТ головного мозга с контрастным усилением) были выявлены признаки, потребовавшие дифференциальной диагностики: множественные супра- и инфратенториальные очаги патологического накопления контраста, а также лептоменингеальное контрастирование в гемисферах мозжечка. Данная картина интерпретировалась как возможный церебральный васкулит, что было частично подтверждено результатами МР-ангиографии от января 2021 г., указавшей на подозрение в отношении поражения мягких мозговых оболочек. Последующее МРТ от февраля 2022 зафиксировало формирование стойких структурных изменений по типу глиоза в правой затылочной доле.

Клиническая симптоматика имела волнообразно-прогредиентное течение. В августе 2022 года дебютировал первый генерализованный тонико-клонический приступ с потерей сознания, что потребовало экстренной госпитализации. Ввиду отсутствия острых ишемических изменений по результатам компьютерной томографии (КТ) и полиморфной неврологической картины (стволово-мозжечковые нарушения, дизартрия) был выставлен диагноз хронического менингита неясной этиологии.

В ноябре 2022 года при углубленном обследовании в стационаре г. Иркутска диагноз был пересмотрен в пользу транзиторной ишемической атаки (ТИА) в вертебробазилярном бассейне на фоне сенсоневральной тугоухости. Однако контрольная МРТ головного мозга, выполненная в декабре 2022 года в Санкт-Петербурге, не выявила признаков перенесенной ишемии или объемных образований, описав лишь минимальные проявления церебральной микроангиопатии. В результате установлен диагноз синдрома вертебробазилярной недостаточности с постприступной симптоматической эпилепсией, по поводу чего была назначена постоянная терапия леветирацетамом.

Несмотря на противосудорожную терапию, достичь стабилизации состояния не удалось. Последующие госпитализации в 2022-2023 гг. сопровождались дальнейшей негативной клинической динамикой, характерной для синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром). В июле 2023 года присоединился выраженный болевой синдром в плечевых суставах с ограничением активных движений. В сентябре 2023 года развился тяжелый вестибулярный криз с повторной госпитализацией.

Наконец, в ноябре 2023 года, в связи с нарастанием полиморфной неврологической симптоматики, пациентка была вновь госпитализирована в неврологическое отделение Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова для верифицирующего обследования. Клинико-неврологическое обследование выявило мультисистемный неврологический дефицит, указывающий на вовлечение стволовых, мозжечковых, корковых структур и проводящих путей. Присутствовал горизонтальный мелкоразмашистый нистагм, саккадированное слежение глазных яблок и ослабление конвергенции. Отмечалось симметричное оживление глубоких сухожильных рефлексов и наличие нижнего спастического парализа (сила мышц проксимальных отделов до 4 баллов), что обусловило зависимость ходьбы от посторонней поддержки. Регистрировалась смешанная форма атаксии: статико-локомоторная (положительная проба Ромберга), динамическая (интенционный тремор при пальценосовой и пяточно-коленной пробах) и сенситивная на фоне нарушений глубокой чувствительности (снижение вибрационного чувства до 4 секунд на медиальных лодыжках). Выявлялись элементы псевдобульбарного синдрома. По данным Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), был зафиксирован умеренный когнитивный дефицит (18 баллов). Активно предъявлялись жалобы на боль и ограничение подвижности в плечевых суставах.

Очередная МРТ головного мозга с контрастным усилением продемонстрировала обширный и характерный паттерн поражения. Определялось диффузное неравномерное накопление парамагнитного контраста в коре больших полушарий с акцентом в медиобазальных отделах височных долей, а также в коре мозжечка и миндалинах. В суб- и юкстакортикальных отделах полушарий головного мозга визуализировались множественные очаги патологического контрастирования. Наиболее специфичной находкой являлось наличие множественных точечных и

линейных очагов усиления контраста в варолиевом мосту (рис. 1).

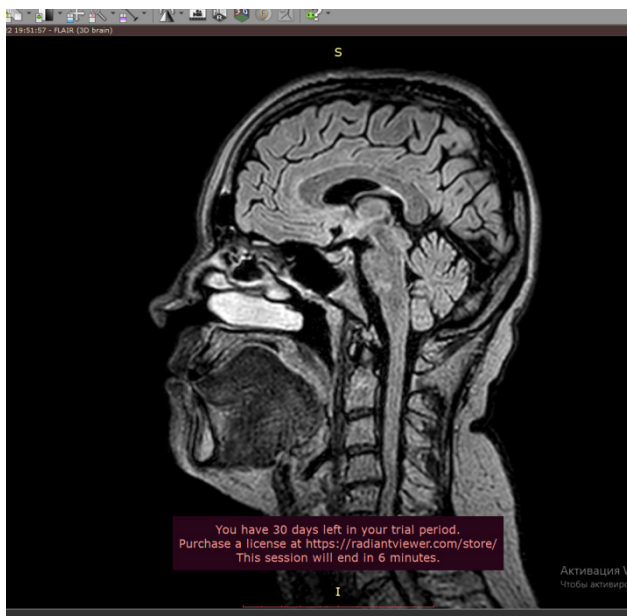
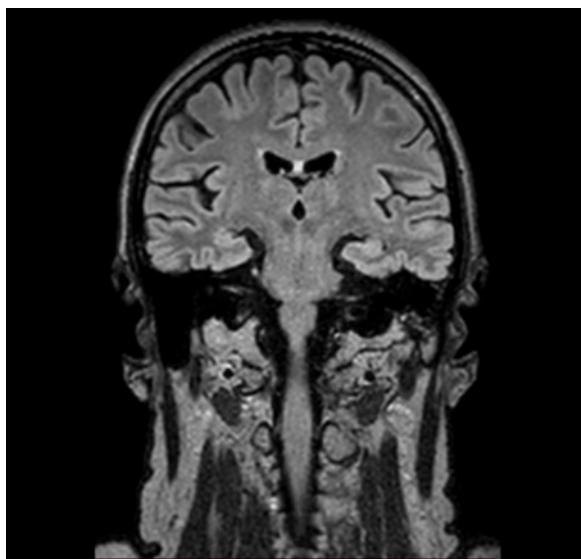


Рисунок. 1. МРТ-картина множественных точечных и линейных очагов усиления контраста в варолиевом мосту от 27.11.23

Выявленная совокупность клинических симптомов и радиологических признаков сформировала комплексный диагностический паттерн, не укладывающийся в рамки предшествующих диагнозов и потребовавший проведения дифференциальной диагностики с иммуноопосредованными заболеваниями ЦНС.

В рамках углубленного обследования для уточнения генеза процесса была выполнена люмбальная пункция. В ликворе выявлена выраженная гиперпротеинорахия (1,8 г/л) при отсутствии плеоцитоза. Результаты цитологического и цитометрического анализов, а также ПЦР-диагностики на нейроинфекции и бактериологический посев не выявили признаков инфекционного, опухолевого или атипичного клеточного процесса.

С целью исключения системного аутоиммунного заболевания проведен серологический скрининг. Обнаружено изолированное повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) до 1:320 на клеточной линии HEp-2. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антитела к эндотелию, антитела к миелину, криоглобулины и ревматоидный фактор находились в пределах референсных значений. Антитела к бета-2-гликопротеину IgG не повышены. Гиперпротеинорахия послужила основанием для проведения изоэлектрофокусирования, которое выявило поликлональный характер IgG как в ликворе, так и в сыворотке крови, что исключило наличие олигоклональных полос.

В связи с сохраняющейся неопределенностью в отношении этиологии проведен минимальный онкологический поиск. Фиброгастроуденоскопия выявила признаки эритематозной гастропатии с атрофическими изменениями. Компьютерная томография органов грудной клетки не обнаружила данных за объемные, инфильтративные или метастатические поражения легких.

Пациентке была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, на фоне которой зарегистрирована отчетливая положительная неврологическая динамика. Наблюдалось улучшение походки с восстановлением возможности самостоятельной ходьбы на дистанцию до 30 метров, регресс атаксии и дизартрии, уменьшение головокружения, а также увеличение мышечной силы в нижних конечностях до 5 баллов. Однако после завершения курса инфузионной терапии был отмечен частичный рецидив симптоматики в виде нарастания дизартрии и возобновления субъективного ощущения головокружения, что продемонстрировало стероид-зависимый характер заболевания. В связи с этим была инициирована длительная пероральная иммуносупрессивная терапия преднизолоном в стартовой суточной дозе 85 мг с последующим медленным снижением до

поддерживающей дозы.

Контрольное МРТ-исследование, выполненное после курса пульс-терапии, выявило значительную положительную радиологическую динамику, выразившуюся в выраженном уменьшении объема и протяженности патологических изменений в правой затылочной доле.

На момент выписки был установлен окончательный клинический диагноз: CLIPPERS-синдром с мультифокальным поражением (ствол головного мозга, мозжечок, затылочные доли), симптоматическая фокальная эпилепсия и умеренно-выраженный синдром когнитивных нарушений.

Летом 2025 года, на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, пациентка перенесла плановое эндопротезирование правого тазобедренного сустава под общей анестезией. В раннем послеоперационном периоде отмечено прогрессирование неврологического дефицита: нарастание когнитивных нарушений (снижение памяти, повышенная утомляемость) и присоединение вегетативной дисфункции (недержание мочи, запоры). Указанные симптомы пациентка субъективно связала с длительным приемом иммуносупрессантов, что послужило основанием для направления в клинику нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета для коррекции лечебной тактики.

Объективное исследование выявило полиморфную неврологическую картину с доминированием стволово-мозжечковых нарушений. Зафиксированы глазодвигательные расстройства (горизонтальный нистагм), бульбарные проявления (дизартрия, гипотрофия языка, снижение глоточного рефлекса) и псевдобульбарные знаки (оживление рефлексов орального автоматизма). Мозжечковая атаксия (дисметрия, интенционный тремор, неустойчивость в позе Ромберга) и неспособность к самостоятельной ходьбе. В двигательной сфере отмечалась мышечная гипотония при оживлении сухожильных рефлексов; патологические стопные знаки отсутствовали. Эмоциональный фон характеризовался лабильностью и тревогой.

CLIPPERS-синдром был верифицирован по совокупности клинических признаков (подострое развитие симптоматики с поражением варолиева моста и мозжечка, признаки вовлечения других отделов головного мозга – затылочных долей, четкий положительный клинический ответ на терапию ГКС, отсутствие признаков поражения периферической нервной системы, исключение альтернативных нозологий) и нейровизуализационных признаков (наличие множественных гомогенно контрастирующихся очагов диаметром менее 3 мм, без масс-эффекта, с преимущественной локализацией в мосту и мозжечке – симптом «соли с перцем», значительное регрессирование очагов на МРТ на фоне терапии ГКС, отсутствие существенного несоответствия между зоной измененного сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и площадью накопления контраста на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ).

В результате была утверждена схема лечения, включающая непрерывную иммуносупрессивную терапию преднизолоном (15 мг/сут.) в комбинации с курсовой нейрометаболической и антиоксидантной поддержкой.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение пациентки с хроническим прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы наглядно иллюстрирует диагностические сложности, присущие CLIPPERS-синдрому. Длительный семилетний диагностический поиск, в рамках которого последовательно рассматривались такие гетерогенные состояния, как болезнь Меньера, церебральный васкулит, синдром вертебробазилярной недостаточности и синдром задней обратимой энцефалопатии, подчеркивает низкую степень настороженности в отношении этой редкой нозологии. Ключевым моментом, позволившим пересмотреть диагноз, стало комплексное сопоставление полиморфной, преимущественно стволово-мозжечковой, неврологической симптоматики с патогномоничными данными нейровизуализации — выявлением на МРТ множественных точечно-линейных очагов контрастирования в мосту, образующих классический радиологический паттерн «соли с перцем».

Данное наблюдение иллюстрирует то, что CLIPPERS-синдром может проявляться чрезвычайно широким спектром симптомов, включая не только классические нарушения, но и эпилепсию, психические расстройства, а также вегетативную дисфункцию, что затрудняет раннюю

дифференциальную диагностику. Выявленная в ликворе изолированная гиперпротеинорагия при отсутствии плеоцитоза считается типичной для данной нозологии [16]. Этот признак, наряду с исключением инфекционной и опухолевой этиологии, а также отсутствием олигоклональных IgG, свидетельствует в пользу неинфекционного воспалительного заболевания ЦНС.

Таким образом, данный клинический случай служит напоминанием о необходимости включения CLIPPERS-синдрома в дифференциально-диагностический ряд при наличии у пациента сочетания прогрессирующей мозжечковой атаксии, полиморфной неврологической симптоматики и соответствующих изменений на МРТ. Своевременная диагностика и раннее начало адекватной иммуносупрессивной терапии позволяют предотвратить необратимое повреждение нервной системы и существенно улучшить качество жизни пациентов.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Быков Ю.Н. – 10% (утверждение окончательного текста статьи).

Панферова Е.И. – 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).

Скворцова Ю.А. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование; техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Бендер Т.Б. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Загвозкина Т.Н. – 10% (сбор и интерпретация данных).

Аникина И.В. – 20% (сбор и интерпретация данных).

Список литературы:

1. Li E.C., Lai Q.L., Cai M.T., et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): contemporary advances and current controversies. *Journal of Neurology*. 2024. 271 (4): 1747–1766. DOI: 10.1007/s00415-024-12189-4. PMID: 38286842.
2. Pittock S.J., Debruyne J., Krecke K.N., et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010. 133 (9): 2626–2634. DOI: 10.1093/brain/awq164.
3. Zhang L., Zhao D., Li J., et al. A case report of CLIPPERS syndrome and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100 (22): e26090. DOI: 10.1097/MD.00000000000026090. PMID: 34087853. PMCID: PMC8183830.
4. Veerapandiyan A., Chaudhari A., Deo P., Ming X. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a pediatric case report with six year follow-up. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017. 17: 95–98. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.015.
5. Cao L., Liu M., Guo L., et al. The pathogenesis hypothesis and research progress of CLIPPERS: a literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023. 102 (11): e33211. DOI: 10.1097/MD.00000000000033211. PMID: 36930124. PMCID: PMC10019105.
6. Сиверцева С.А., Сиверцев М.Ю., Бажухин Д.В., и др. Синдром CLIPPERS (обзор литературы и собственное наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2017. 117 (10-2): 24–34.
7. Smith A., Matthews Y., Kossard S., et al. Neurotropic T-cell lymphocytosis: a cutaneous expression of CLIPPERS. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2014. 41 (8): 657–662. DOI: 10.1111/cup.12343.
8. Барабанова М.А., Кривомлина Е.В., Бережная М.А., Теплякова Е.А. Аутоиммунный стволовой энцефалит (синдром CLIPPERS): клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019. 26 (3): 18–24. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-3-18-24.

9. Лихачев С.А., Астапенко А.В., Плешко И.В., и др. Аутоиммунный стволовой энцефалит — синдром CLIPPERS (клинические наблюдения). *Неврологический журнал*. 2015. 20 (6): 15–21.
10. Simon N., Parratt J., Barnett M., et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012. 83 (1): 15–22. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301054.
11. Tobin W.O., Guo Y., Krecke K.N., et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017. 140 (9): 2415–2425. DOI: 10.1093/brain/awx200.
12. Фомина Л.Е., Києва И.Н., Аникин А.В., и др. Роль магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике хронического лимфоцитарного воспаления (синдрома CLIPPERS). *Клиническая практика*. 2022. 13 (4): 109–119. DOI: 10.17816/clinpract114814.
13. Galazky I., Büntjen L., Voges J., et al. Brain biopsy in patients with CLIPPERS syndrome: why and when. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2022. 15: 17562864211062821. DOI: 10.1177/17562864211062821. PMID: 35126669. PMCID: PMC8808022.
14. Шмидт Т.Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. *Неврологический журнал*. 2016. 21 (5): 252–264.
15. Mélé N., Guiraud V., Labauge P., et al. Effective antituberculous therapy in a patient with CLIPPERS: new insights into CLIPPERS pathogenesis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2014. 1 (1): e6. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000006. PMID: 25340062. PMCID: PMC4202685.
16. Киселева А.А., Гусев Е.И. CLIPPERS-синдром: клинко-радиологическая характеристика и диагностика. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018. 12 (1): 53–63. DOI: 10.18454/ACEN.2018.1.9.

References:

1. Li E.C., Lai Q.L., Cai M.T., et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): contemporary advances and current controversies. *Journal of Neurology*. 2024. 271 (4): 1747–1766. DOI: 10.1007/s00415-024-12189-4. PMID: 38286842.
2. Pittock S.J., Debruyne J., Krecke K.N., et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010. 133 (9): 2626–2634. DOI: 10.1093/brain/awq164.
3. Zhang L., Zhao D., Li J., et al. A case report of CLIPPERS syndrome and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100 (22): e26090. DOI: 10.1097/MD.00000000000026090. PMID: 34087853. PMCID: PMC8183830.
4. Veerapandiyan A., Chaudhari A., Deo P., Ming X. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a pediatric case report with six year follow-up. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017. 17: 95–98. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.015.
5. Cao L., Liu M., Guo L., et al. The pathogenesis hypothesis and research progress of CLIPPERS: a literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023. 102 (11): e33211. DOI: 10.1097/MD.00000000000033211. PMID: 36930124. PMCID: PMC10019105.
6. Sivertseva S.A., Sivertsev M.Yu., Bazhukhin D.V., et al. CLIPPERS syndrome: literature review and a personal case. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues*. 2017. 117 (10-2): 24–34. In Russian.
7. Smith A., Matthews Y., Kossard S., et al. Neurotropic T-cell lymphocytosis: a cutaneous expression of CLIPPERS. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2014. 41 (8): 657–662. DOI: 10.1111/cup.12343.
8. Barabanova M.A., Krivomlina E.V., Berezhnaya M.A., Teplyakova E.A. Autoimmune brainstem encephalitis (CLIPPERS syndrome): a case report. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019. 26 (3): 18–24. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-3-18-24. In Russian.
9. Likhachev S.A., Astapenko A.V., Pleshko I.V., et al. Autoimmune brainstem encephalitis — CLIPPERS

- syndrome: clinical observations. *Neurological Journal*. 2015. 20 (6): 15–21. In Russian.
10. Simon N., Parratt J., Barnett M., et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012. 83 (1): 15–22. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301054.
 11. Tobin W.O., Guo Y., Krecke K.N., et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017. 140 (9): 2415–2425. DOI: 10.1093/brain/awx200.
 12. Fomina L.E., Kieva I.N., Anikin A.V., et al. The role of magnetic resonance imaging in the early diagnosis of chronic lymphocytic inflammation (CLIPPERS syndrome). *Journal of Clinical Practice*. 2022. 13 (4): 109–119. DOI: 10.17816/clinpract114814. In Russian.
 13. Galazky I., Büntjen L., Voges J., et al. Brain biopsy in patients with CLIPPERS syndrome: why and when. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2022. 15: 17562864211062821. DOI: 10.1177/17562864211062821. PMID: 35126669. PMCID: PMC8808022.
 14. Shmidt T.E. Rare demyelinating diseases of the central nervous system. *Neurological Journal*. 2016. 21 (5): 252–264. In Russian.
 15. Mélé N., Guiraud V., Labauge P., et al. Effective antituberculous therapy in a patient with CLIPPERS: new insights into CLIPPERS pathogenesis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2014. 1 (1): e6. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000006. PMID: 25340062. PMCID: PMC4202685.
 16. Kiseleva A.A., Gusev E.I. CLIPPERS-syndrome: clinical and radiological characteristics and diagnosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018. 12 (1): 53–63. DOI: 10.18454/ACEN.2018.1.9. In Russian.

Сведения об авторах:

1. **Быков Юрий Николаевич**, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней, E-mail: bykov1971@mail.ru. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7836-5179>, SPIN-код: 8393-4911.
2. **Панферова Елена Игоревна**, клинический ординатор кафедры нервных болезней, E-mail: meteorsobol@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1351-3474>, SPIN-код: 3231-1959.
3. **Скворцова Юлия Алексеевна**, клинический ординатор кафедры нервных болезней E-mail: verrsache@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5959-2795>, SPIN-код: 6564-4247.
4. **Бендер Татьяна Борисовна**, к.м.н, доцент кафедры нервных болезней, E-mail: garonenko_21@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6767-2480>, SPIN-код: 8364-5018.
5. **Загвозкина Татьяна Николаевна**, заведующая неврологическим отделением клиник, Иркутского государственного медицинского университета, E-mail: tane-ch@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2213-9133>, SPIN-код: 8442-2240.
6. **Аникина Ирина Викторовна**, врач-невролог неврологического отделения, E-mail: irina_borkva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-5109-5886>, SPIN-код: 8538-4845.

Author information:

1. **Bykov Yu.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, e-mail: bykov1971@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7836-5179, SPIN-код: 8393-4911.
2. **Panferova E.I.**, clinical resident of the Department of Nervous Diseases, e-mail: meteorsobol@gmail.com, ORCID ID: 0009-0009-1351-3474, SPIN-код: 3231-1959.
3. **Skvortsova Yu.A.**, clinical resident of the Department of Nervous Diseases, e-mail: verrsache@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0002-5959-2795, SPIN-код: 6564-4247.
4. **Bender T.B.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, e-mail: gaponenko_21@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6767-2480, SPIN-код: 8364-5018.
5. **Zagvozkina T.N.**, Head of the Neurological Department of the Clinics, Irkutsk State Medical University, e-mail: tane-ch@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-2213-9133, SPIN-код: 8442-2240.
6. **Anikina I.V.**, neurologist of the Neurological Department, e-mail: irina_borkva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-5109-5886, SPIN-код: 8538-4845.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

doi : 10.52485/19986173_2026_2_218

УДК: 616.13-005.8-085.275.4:615.273.4

3.1.12 Анестезиология и реаниматология;

3.1.20 Кардиология.

^{1,2}Шапошников Б.С., ¹Обедин А.Н., ^{1,3}Быков Ю.В.,

²Ушмудин Е.В., ⁴Тетерина М.А., ^{4,5}Мерай И.

НЕИММУНОГЕННАЯ СТАФИЛОКИНАЗА В ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРОМЕЖУТОЧНО-ВЫСОКОГО РИСКА

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ГБУЗ Ставропольского края «Изобильненская районная больница» Министерства здравоохранения РФ, Ставропольский край, 356146, Россия, г. Изобильный, ул. Колхозная 2;

³ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения РФ, 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко 3;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

⁵Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117292, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61 стр. 1

Резюме.

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) промежуточно-высокого риска характеризуется сохранной гемодинамикой при наличии признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ) и повышенных кардиоспецифических биомаркеров, что ассоциируется с риском ранней декомпенсации. Вопрос о целесообразности системной тромболитической терапии (ТЛТ) в данной категории пациентов остаётся дискуссионным в связи с необходимостью баланса между реперфузионным эффектом и риском геморрагических осложнений. В обзоре представлены современные данные о роли антикоагулянтной терапии, системной и катетер-направленной реперфузии, а также обсуждается потенциальное место неиммуногенной стафилокиназы.

В качестве клинической иллюстрации приведено наблюдение пациентки с ТЭЛА промежуточно-высокого риска и признаками ухудшения на фоне антикоагулянтной терапии, у которой системная ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой обеспечила полный лизис тромботических масс, восстановление функции ПЖ и отсутствие геморрагических осложнений. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейших исследований для уточнения критериев отбора пациентов и оптимальной стратегии лечения.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии промежуточно-высокого риска, неиммуногенная стафилокиназа, системная тромболитическая терапия, геморрагические осложнения

^{1,2}Shaposhnikov B.S., ¹Obedin A.N., ^{1,3}Bykov Yu.V.,²Ushmudin E.V., ⁴Teterina M.A., ^{4,5}Meray I.**NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE IN THE TREATMENT OF INTERMEDIATE–HIGH-RISK PULMONARY EMBOLISM**¹*Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, Russia, 355017;*²*Izobilnenskaya District Hospital, 2 Kolkhoznaya St., Izobilny, Stavropol Territory, Russia, 356146;*³*Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, 3 Semashko St., Stavropol, Russia, 355002;*⁴*Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia, 117198;*⁵*V. V. Vinogradov University Clinical Hospital – branch of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 61 Vavilov St., building 1 Moscow, Russia, 117292***Abstract.**

Intermediate–high-risk pulmonary embolism (PE) is characterized by preserved systemic hemodynamics in the presence of right ventricular (RV) dysfunction and elevated cardiac-specific biomarkers, which are associated with a risk of early clinical deterioration. The appropriateness of systemic thrombolytic therapy (TLT) in this patient population remains controversial, as it requires careful balancing of the potential reperfusion benefits against the risk of hemorrhagic complications. This review summarizes current evidence regarding anticoagulant therapy, systemic and catheter-directed reperfusion strategies, and discusses the potential role of non-immunogenic staphylokinase.

As a clinical illustration, we present a case of a patient with intermediate–high-risk PE who demonstrated clinical worsening despite anticoagulant therapy and was treated with systemic TLT using non-immunogenic staphylokinase, resulting in complete thrombus resolution, restoration of RV function, and absence of hemorrhagic complications. These findings highlight the need for further research to refine patient selection criteria and optimize treatment strategies.

Keywords: *intermediate-high-risk pulmonary embolism, nonimmunogenic staphylokinase, systemic thrombolytic therapy, hemorrhagic complications*

Введение.

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) остаётся одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности и инвалидизации. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, госпитальная летальность при острой ТЭЛА сохраняется на уровне 5–17%, достигая 30–50% при массивной форме с развитием шока [1–3]. В течение первого года после эпизода ТЭЛА смертность составляет 15–25%, что во многом связано с рецидивированием венозных тромбоэмболических осложнений и сопутствующей патологией [4]. Отдалённые последствия, включая хроническую тромбоэмболическую лёгочную гипертензию, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и трёхлетней смертностью до 30% [5].

Стратификация риска и проблема промежуточно-высокой категории

Современная тактика лечения определяется стратификацией риска ранней смерти. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2019), к промежуточно-высокому риску относят гемодинамически стабильных пациентов с повышенными индексами PESI или sPESI в сочетании с признаками дисфункции правого желудочка (ПЖ) и повышением кардиоспецифических биомаркеров [1, 6].

Несмотря на формальную гемодинамическую стабильность, данная категория характеризуется значительной вероятностью декомпенсации ПЖ и раннего клинического ухудшения [7, 8]. Дополнительные прогностические маркёры активно изучаются: повышение тропонина высокой чувствительности, BNP, динамика среднего артериального давления (АД), уровень лактата ассоциируются с риском ухудшения в первые 48 часов [9–11].

Таким образом, промежуточно-высокий риск представляет собой гетерогенную группу, где клиническое решение требует баланса между выжидательной тактикой на фоне антикоагуляции и ранней реперфузионной стратегией.

Базовая терапия: антикоагуляция как стандарт

Антикоагулянтная терапия остаётся краеугольным камнем лечения ТЭЛА и должна начинаться при высокой клинической вероятности заболевания до визуального подтверждения диагноза, поскольку раннее начало лечения ассоциировано со снижением смертности [12]. Рекомендации CHEST (2021) подчёркивают необходимость немедленного назначения антикоагулянтов и индивидуализации последующей схемы терапии в зависимости от риска кровотечений и клинической динамики [13].

Однако у пациентов промежуточно-высокого риска монотерапия антикоагулянтами не всегда предотвращает гемодинамическую декомпенсацию. Именно этот аспект стал предметом активной дискуссии последних лет.

Системный тромболизис: доказательства и противоречия

Рандомизированные исследования показали, что системная тромболитическая терапия (ТЛТ) уменьшает перегрузку ПЖ и снижает вероятность клинического ухудшения. В исследовании TOPCOAT применение теноктеплазы сопровождалось улучшением функции ПЖ и клинического статуса, однако различий по смертности выявлено не было [14].

Систематические обзоры и мета-анализы подтверждают снижение риска гемодинамической декомпенсации при системной ТЛТ, но указывают на достоверное увеличение частоты серьёзных кровотечений, включая внутричерепные [15, 16]. В сравнительных анализах подчёркивается необходимость индивидуальной оценки риска кровотечений, возраста и коморбидности [18].

В исследовании Zimmermann и соавт. у пациентов промежуточно-высокого риска системный тромболизис позволил полностью предотвратить случаи гемодинамической декомпенсации и ассоциировался с лучшей годичной выживаемостью без статистически значимого увеличения тяжёлых кровотечений [18]. Эти данные подчёркивают неоднозначность существующих доказательств.

Современные мета-анализы подтверждают, что эффект системной ТЛТ наиболее выражен в отношении ранней декомпенсации ПЖ, тогда как влияние на общую смертность остаётся умеренным [19].

Альтернативные реперфузионные стратегии

На фоне опасений по поводу геморрагических осложнений активно развиваются катетер-направленные и механические методы реперфузии. Систематические обзоры и сетевые мета-анализы демонстрируют сопоставимое снижение смертности при катетер-направленной терапии по сравнению с системным тромболизисом при меньшем риске кровотечений [20].

Анализ более 65 000 пациентов показал снижение госпитальной летальности при использовании катетерных методов у больных промежуточно-высокого и высокого риска [21]. Механическая тромбэкстракция демонстрирует улучшение гемодинамики и функции ПЖ в ранние сроки наблюдения [22, 23], а данные регистров свидетельствуют о благоприятных шестимесечных исходах после механической тромбэктомии [24].

Сравнение стандартной и ультразвуков-ассистированной катетерной ТЛТ не выявило значимых различий по клиническим исходам, однако подчёркивает вариабельность подходов и отсутствие единых стандартов [25].

Роль мультидисциплинарных команд (PERT) также активно обсуждается. Систематические обзоры демонстрируют, что внедрение PERT улучшает координацию лечения и потенциально снижает смертность [26, 27].

Таким образом, выбор реперфузионной стратегии остаётся предметом дискуссии, особенно у гемодинамически стабильных пациентов промежуточно-высокого риска.

Место неиммуногенной стафилокиназы

В Российской Федерации проводится исследование FORPE-2, оценивающее эффективность и безопасность однократного болюсного введения неиммуногенной стафилокиназы у пациентов промежуточно-высокого риска [28, 29]. Препарат характеризуется высокой фибринселективностью и потенциально более благоприятным профилем безопасности по сравнению с традиционными фибринолитиками.

С учётом существующих данных о балансе «польза–риск» при системной ТЛТ, поиск фибринолитиков с более высокой селективностью и меньшим риском геморрагических осложнений представляется обоснованным направлением исследований.

Современные рекомендации и нерешённые вопросы

Рекомендации ESC и CHEST подчёркивают необходимость индивидуализированного подхода и допускают проведение системной ТЛТ у пациентов промежуточно-высокого риска при признаках клинического ухудшения без выраженной артериальной гипотензии [1, 13].

Ключевыми остаются нерешённые вопросы:

- критерии ранней идентификации пациентов, которым реперфузия принесёт наибольшую пользу;
- оптимальный выбор между системной и катетер-направленной терапией;
- снижение риска геморрагических осложнений;
- роль новых тромболитиков и болюсных схем введения.

Таким образом, лечение ТЭЛА промежуточно-высокого риска остаётся одной из наиболее дискуссионных проблем современной кардиологии и анестезиологии. Накопленные данные свидетельствуют о потенциальной пользе реперфузионной терапии у тщательно отобранных пациентов, однако оптимальная стратегия требует дальнейшего уточнения на основании клинических исследований и сравнительных анализов.

Клинический случай

Пациентка О., 58 лет, домохозяйка, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, сердцебиение, выраженную слабость и подъём АД.

Из анамнеза известно: длительно страдает артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ II ФК по NYHA), а также тромбофлебитом нижних конечностей. Постоянно принимала ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., лозартан 50 мг/сут., верошпирон 25 мг/сут.

В середине 2025 г. при выполнении физической нагрузки внезапно появилась одышка, тахикардия, дискомфорт за грудиной и общая слабость. После прекращения нагрузки состояние частично улучшилось, однако симптомы полностью не регрессировали. Через двое суток (2025 г.) в связи с сохраняющейся одышкой и слабостью пациентка обратилась в поликлинику. После осмотра и записи электрокардиографии (ЭКГ) был заподозрен тромбоэмболический процесс, и больная экстренно госпитализирована в региональный стационар.

Первичное обследование.

Состояние при поступлении ближе к тяжёлому: сознание ясное, ориентация сохранена. Кожные покровы бледные, отмечался лёгкий цианоз губ. Масса тела – 67 кг, рост – 164 см (ИМТ – 24,9 кг/м²). Наблюдалась пастозность голеней, варикозно-расширенные вены на левой нижней конечности. Сатурация (SpO₂) – 92% на атмосферном воздухе, частота дыхательных движений (ЧДД) – 25 в мин.; при подаче кислорода (3 л/мин.) SpO₂ увеличивалась до 97%. Аускультативно: дыхание жёсткое, ослаблено в нижнебоковых отделах; тоны сердца приглушены, акцент II тона над лёгочной артерией. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 109 в мин., АД – 149/85 мм рт. ст.

Вероятность ТЭЛА по шкале Wells — высокая; индекс PESI – 88 баллов (III класс).

Лабораторные данные.

Эритроциты – $4,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 154 г/л, лейкоциты – $8,0 \times 10^9/л$, тромбоциты – $136 \times 10^9/л$. Биохимический анализ: общий холестерин – 6,15 ммоль/л, ЛПНП – 4,36 ммоль/л, АлТ – 49,8 Ед/л, АсТ – 46,4 Ед/л, СКФ – 76 мл/мин. Д-димер – 7,04 мкг ФЭЕ/мл; тропонин – I 0,01 нг/мл.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 109 в мин., диффузные нарушения реполяризации.

ЭхоКГ: дилатация правых отделов (правое предсердие (ПП) – 18,5 см², правый желудочек (ПЖ) – 3,1 см), значительная трикуспидальная регургитация, среднее давление в легочной артерии (СДЛА) 60 мм рт. ст., TAPSE (амплитуда экскурсии трикуспидального кольца) – 19,1 мм, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 50%, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки.

Рентгенография грудной клетки – без патологии.

Назначено лечение: оксигенотерапия, нефракционированный гепарин (5 000 ЕД в/в болюсно, затем п/к каждые 6 ч), прежняя антигипертензивная терапия сохранена.

На следующие сутки после поступления состояние ухудшилось: одышка – 29 в мин., SpO₂ – 85% на атмосферном воздухе (91% при 8 л/мин O₂), ЧСС – 125 в мин., АД – 126/70 мм рт. ст. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) регионального стационара. Тропонин I повысился до 0,05 нг/мл, фибриноген – до 4,8 г/л. ЭхоКГ – отрицательная динамика (ПП – 24,2 см², ПЖ – 3,5 см, СДЛА – 78 мм рт. ст., TAPSE – 18 мм).

Выполнена компьютерная томография – ангиопульмонография (КТ-АПГ), выявившая множественные пристеночные тромбы в правой и левой лёгочных артериях с распространением на долевые ветви и частичным заполнением их просвета; индекс Qanadli (по шкале Qanadli – объём поражения лёгочного сосудистого русла) – 32,5 из 40, что соответствует субмассивной ТЭЛА (рисунок 1).

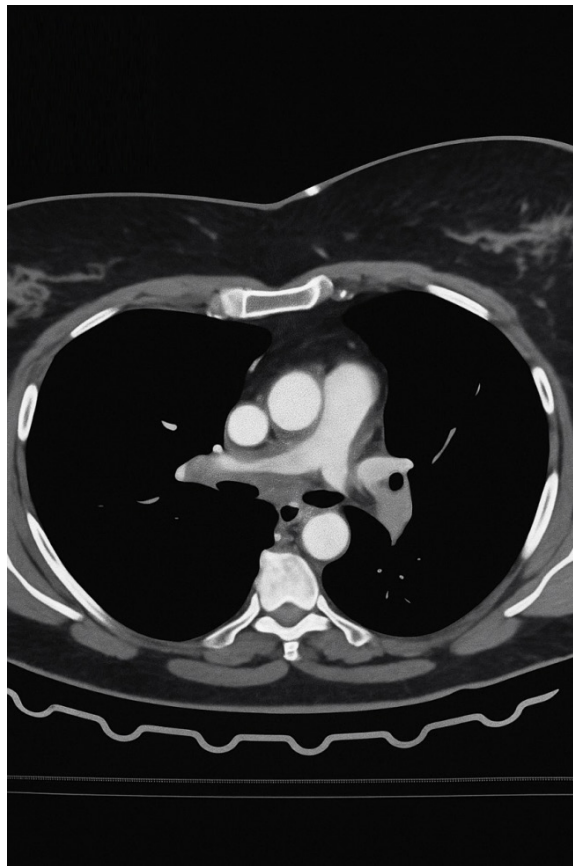


Рисунок 1. КТ-АПГ до тромболитической терапии. Множественные пристеночные тромбы в правой и левой лёгочных артериях, распространяющиеся на долевые ветви; частичное заполнение просвета, индекс Qanadli – 32,5 (из 40). Расширение лёгочного ствола (до 28 мм) и признаков правожелудочковой перегрузки

По данным КТ-АПГ (рисунок 1) диагностирована субмассивная тромбоэмболия лёгочной артерии промежуточно-высокого риска. Индекс PESI составил 128 баллов (V класс), риск кровотечений по

шкале риска кровотечений VTE-BLEED (Venous Thromboembolism – BLEEDing risk score) – низкий (0 баллов).

Окончательный диагноз: **тромбозмболия лёгочной артерии промежуточно-высокого риска, острая правожелудочковая недостаточность.**

Учитывая тяжесть состояния, отрицательную динамику (нарастание гипоксемии, повышение СДЛА, увеличение размеров правых отделов сердца и снижение TAPSE) на фоне антикоагулянтной терапии, консилиумом принято решение о проведении системной тромболитической терапии (ТЛТ). Получено информированное согласие пациентки.

В ОРИТ выполнена системная ТЛТ: в течение 15 секунд внутривенно болюсно введено 15 мг неиммунотоксичной стафилокиназы с последующим введением нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ. Признаков кровотечений и других осложнений не отмечено.

Через 6 часов после ТЛТ отмечена выраженная положительная динамика – уменьшение одышки, снижение потребности в кислородной поддержке, увеличение SpO₂ до 98% при 5 л/мин. O₂ и снижение ЧДД до 18 в минуту.

Через двое суток после госпитализации состояние пациентки оценивалось как средней тяжести: одышка только при нагрузке, SpO₂ – 98% при 3 л/мин. O₂.

Перед повторной КТ-АПГ показатели креатинина – 87 мкмоль/л, СКФ – 71 мл/мин.

Контрольное КТ-исследование показало полное восстановление кровотока в лёгочных артериях: контрастирование ветвей равномерное, дефекты наполнения отсутствуют, индекс Qanadli – 0 (рисунок 2).

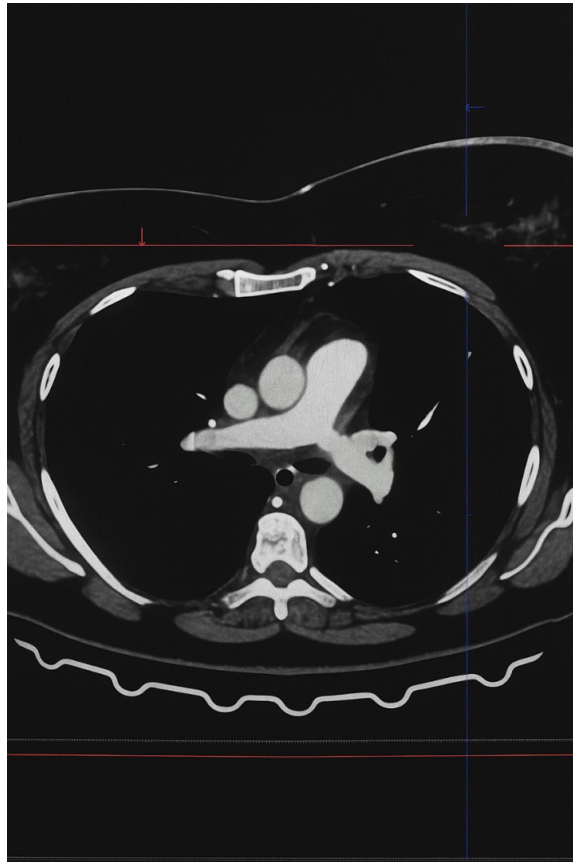


Рисунок 2. КТ-АПГ после тромболитической терапии. Восстановление артериального кровотока в системе лёгочных артерий. Полная реканализация сосудов, дефекты контрастирования отсутствуют

После проведения ТЛТ отмечалось дальнейшее улучшение состояния. На третьи сутки после госпитализации одышка полностью отсутствовала как в покое, так и при умеренной физической активности; SpO₂ – 98% на атмосферном воздухе, ЧДД – 16/мин., АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 70/мин. Потребность в кислородной поддержке отпала.

На пятые сутки после госпитализации при ультразвуковом дуплексном сканировании выявлен

тромбоз подвздошной вены с признаками флотации. По данным контрольной ЭхоКГ: площадь правого предсердия – 14,3 см², размер правого желудочка – 2,8 см, систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) – 35 мм рт. ст., TAPSE - 20,7 мм, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 59%. Отмечалась выраженная положительная динамика – уменьшение размеров правых отделов сердца и значительное снижение давления в лёгочной артерии.

Пациентка была переведена в хирургическое отделение для дальнейшего наблюдения и профилактики тромбоэмболических осложнений.

Антикоагулянтная терапия продолжена – эноксапарин натрия 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно.

Контрольное ЭхоКГ в начале апреля 2025 г. показало дальнейшее восстановление гемодинамики: площадь правого предсердия – 12,8 см², размер правого желудочка – 2,7 см, СДЛА – 27 мм рт. ст., TAPSE – 23,8 мм, ФВЛЖ – 62%.

Пациентка выписана в начале апреля 2025 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение терапевта и кардиолога.

Рекомендована антикоагулянтная терапия ривароксабаном 20 мг/сут. в течение 6 месяцев, контроль ЭхоКГ и D-димера через 3 и 6 месяцев.

Результат: системная ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой обеспечила полный лизис тромботических масс, восстановление функции ПЖ и нормализацию лёгочного кровотока без геморрагических осложнений.

В нашем наблюдении решение о проведении системной ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой было принято на фоне нарастающей острой дыхательной недостаточности, ухудшения гемодинамических параметров и дисфункции ПЖ при исходно стабильном АД. Проведённая терапия обеспечила выраженный клинический эффект – полное восстановление лёгочного кровотока, нормализацию функции ПЖ и отсутствие геморрагических осложнений.

Эффективность лечения подтверждена динамикой клинко-инструментальных показателей (таблица 1). Уже в первые сутки после введения тромболитика отмечались рост SpO₂ и снижение ЧДД, нормализация ЧСС, восстановление TAPSE и размеров правых отделов сердца, а также значительное снижение систолического давления в лёгочной артерии. Эти улучшения сохранялись в течение последующего наблюдения, что указывает на устойчивое восстановление гемодинамики и функции ПЖ.

Таблица 1.

Динамика клинко-инструментальных показателей у пациентки с ТЭЛА промежуточно-высокого риска на этапах наблюдения

Параметры (референсные значения)	Период наблюдения				
	При поступлении в стационар	При поступлении в ОРИТ (исходно перед проведением ТЛТ)	1-е сутки после ТЛТ	4-е сутки после ТЛТ	12-е сутки после ТЛТ
ЧДД в мин. (14–20)	25	29	16	16	16
SpO ₂ , % (≥96) вне респираторной поддержки	92	85	95	97	98
ЧСС в мин. (60–100)	109	125	87	75	70
АД, мм рт. ст.	149/85	126/70	135/72	130/79	125/75
TAPSE, мм (≥21)	19,1	18	-	20,7	23,8
КДР ПЖ, см (<3,0)	3,1	3,5	-	2,8	2,7
Площадь ПП, см ²	18,5	24,2	-	14,3	12,8
СДЛА, мм рт. ст. (<30)	60	78	-	35	27
КТ индекс	-	13	0	-	-
Индекс Quanadli	-	32,5	0	-	-
Д-димер, мкгФЭЕ/мл	7,04	8,59	-	10,47	-
Тропонин I, нг/мл	0,01	0,05	-	-	-

Таким образом, представленный случай демонстрирует, что системный тромболизис может быть эффективным у тщательно отобранных пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска при низкой вероятности кровотечений. Неиммуногенная стафилокиназа обеспечила выраженный реперфузионный эффект при благоприятном профиле безопасности, что делает данный препарат перспективным вариантом ТЛТ в данной категории больных.

Заключение.

Лечение ТЭЛА промежуточно-высокого риска остаётся дискуссионным. Несмотря на обязательность антикоагулянтной терапии, у части пациентов сохраняется риск декомпенсации ПЖ. Системная ТЛТ снижает перегрузку правых отделов и вероятность клинического ухудшения, однако сопровождается повышением риска серьёзных кровотечений. Выбор между антикоагуляцией, системной ТЛТ и катетер-направленными методами требует индивидуальной оценки риска и динамики состояния.

Неиммуногенная стафилокиназа рассматривается как перспективный фибринселективный тромболитик. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность эффективной системной ТЛТ у пациентки с ТЭЛА промежуточно-высокого риска с восстановлением функции ПЖ и без геморрагических осложнений. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения её места в стратегии реперфузионной терапии.

Информированное согласие.

Пациентка предоставила письменное информированное согласие на публикацию анонимизированных данных клинического наблюдения.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе автора в работу.

Шапошников Б.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, участие в разработке дизайна, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (30%).

Обедин А.Н. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (15%).

Быков Ю.В. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (15%).

Ушмудин Е.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (15%).

Тетерина М.А. – сбор, анализ и интерпретация данных (15%).

Мерай И. – окончательное утверждение рукописи к публикации (10%).

Список литературы:

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020. 41. 543–603. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ405.
2. de Wit K., D'Arsigny C.L. et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2023. 21. 3016–3023. DOI: 10.1016/J.JTHA.2023.05.003.
3. Becattini C., Agnelli G., Lankeit M. et al. Contemporary Management and Clinical Course of Acute Pulmonary Embolism: The COPE Study. Thromb Haemost. 2023. 123. 613–626. DOI: 10.1055/A-2031-3859.
4. El-Bouri W., Sanders A., Lip G.Y.H. et al. Predicting acute and long-term mortality in a cohort of pulmonary embolism patients using machine learning. Eur J Intern Med. 2023. 118. 42–48. DOI: 10.1016/J.EJIM.2023.07.012.
5. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022. 43. 3618–3731. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHAC237.

6. Latsios G., Mantzouranis E., Kachrimanidis I. et al. Recent advances in risk stratification and treatment of acute pulmonary embolism. *World J Cardiol.* 2025. 17. 104983. DOI: 10.4330/WJC.V17.I5.104983.
7. Mirambeaux R., León F., Bikdeli B. et al. Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism. *TH Open.* 2019. 3. e356–e363. DOI: 10.1055/S-0039-3400302.
8. Yuriditsky E., Zhang R.S., Ahuja T. et al. The latest in the management of pulmonary embolism. *Breathe (Sheff).* 2025. 2. 240100. doi: 10.1183/20734735.0100-2024.
9. Bikdeli B., Muriel A., Rodríguez C. et al. High-Sensitivity vs Conventional Troponin Cutoffs for Risk Stratification in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JAMA Cardiol.* 2024. 9. 64–70. DOI: 10.1001/JAMACARDIO.2023.4356.
10. Weekes A.J., Fraga D.N., Belyshev V. et al. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration. *Crit Care.* 2022. 26. 160. DOI: 10.1186/S13054-022-04067-8.
11. Zuin M., Rigatelli G., Bongarzone A. et al. Mean arterial pressure predicts 48 h clinical deterioration in intermediate-high risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2023. 12. 80–86. DOI: 10.1093/EHJACC/ZUAD014.
12. Zhao Y., Zhang S., Yang J. et al. Optimal initial duration of low molecular weight heparin lead-in before direct oral anticoagulants for short-term outcomes of hospitalized patients with non-high-risk acute pulmonary embolism. *QJM.* 2024. 117. 781–788. DOI: 10.1093/QJMED/HCAE083.
13. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2021. 160. E545–E608. DOI: 10.1016/J.CHEST.2021.07.055.
14. Zhang S., Xi L., Zhang Z. et al. Tenecteplase in pulmonary embolism patients: a meta-analysis and systematic review. *Front Med.* 2022. 9. 860565. DOI: 10.3389/FMED.2022.860565.
15. Mathew D., Seelam S., Bumrah K. et al. Systemic thrombolysis with newer thrombolytics vs anticoagulation in acute intermediate risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023. 23. 482. DOI: 10.1186/S12872-023-03528-W.
16. Rozenbaum Z. Revisiting Systemic Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism. *JACC Adv.* 2024. 3. 100923. DOI: 10.1016/J.JACADV.2024.100923.
17. Zhang R.S., Maqsood M.H., Sharp A.S.P. et al. Efficacy and safety of anticoagulation, catheter-directed thrombolysis, or systemic thrombolysis in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023. 16. 2644–2651. DOI: 10.1016/J.JCIN.2023.07.042.
18. Zimmermann L., Laufs U., Petros S. et al. Outcome after thrombolysis in patients with intermediate high-risk pulmonary embolism: a propensity score analysis. *J Emerg Med.* 2022. 62. 378–389. DOI: 10.1016/J.JEMERMED.2021.12.013.
19. Iannaccone M., Franchin L., Russo F. et al. Mortality across treatment strategies in intermediate-to-high risk pulmonary embolism in the modern era: A meta-analysis of observational studies and RCTs. *Int J Cardiol.* 2023. 387: 131127. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131127.
20. Planer D., Yanko S., Matok I. et al. Catheter-directed thrombolysis compared with systemic thrombolysis and anticoagulation in patients with intermediate- or high-risk pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *CMAJ.* 2023. 195 (24): E833–E843. DOI: 10.1503/cmaj.220960.
21. Pietrasik A., Gąsecka A., Szarpak Ł. et al. Catheter-Based Therapies Decrease Mortality in Patients With Intermediate and High-Risk Pulmonary Embolism: Evidence From Meta-Analysis of 65,589 Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022. 9: 861307. DOI: 10.3389/fcvm.2022.861307.
22. Lauder L., Pérez Navarro P., Götzinger F. et al. Mechanical thrombectomy in intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: hemodynamic outcomes at three months. *Respir Res.* 2023. 24 (1): 257. DOI: 10.1186/s12931-023-02552-w.
23. Chandra V.M., Nacca N., Ross A. et al. Mechanical aspiration thrombectomy for the treatment of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2022. 27 (6): 574–584. DOI: 10.1177/1358863X221124681.
24. Khandhar S., Jaber W., Bunte M.C. et al. Longer-Term Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: 6-Month FLASH Registry Results. *J Soc*

- Cardiovasc Angiogr Interv. 2023. 2 (4): 101000. DOI: 10.1016/j.jscai.2023.101000.
25. Bruno E.S., Mujer M.T.P., Desai P.V. et al. A Meta-analysis of Standard Versus Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Acute Pulmonary Embolism. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023. 2 (1): 100514. DOI: 10.1016/j.jscai.2022.100514.
 26. Hobohm L., Farmakis I.T., Keller K. et al. Pulmonary embolism response team (PERT) implementation and its clinical value across countries: a scoping review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2023. 112 (10): 1351–1361. DOI: 10.1007/s00392-022-02077-0.
 27. Fleitas Sosa D., Lehr A.L., Zhao H. et al. Impact of pulmonary embolism response teams on acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2022. 31 (165): 220023. DOI: 10.1183/16000617.0023-2022.
 28. Терещенко С.Н., Яровая Е.Б., Леонтьев С.Г. и др. Неиммуногенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2. *Российский кардиологический журнал.* 2025. 30 (2). 6291. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6291.
 29. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Яровая Е.Б. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. *Российский кардиологический журнал.* 2024. 29 (11). 6157. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6157.

References:

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020. 41. 543–603. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ405.
2. de Wit K., D'Arsigny C.L., et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2023. 21. 3016–3023. DOI: 10.1016/J.JTHA.2023.05.003.
3. Becattini C., Agnelli G., Lankeit M. et al. Contemporary Management and Clinical Course of Acute Pulmonary Embolism: The COPE Study. *Thromb Haemost.* 2023. 123. 613–626. DOI: 10.1055/A-2031-3859.
4. El-Bouri W., Sanders A., Lip G.Y.H. et al. Predicting acute and long-term mortality in a cohort of pulmonary embolism patients using machine learning. *Eur J Intern Med.* 2023. 118. 42–48. DOI: 10.1016/J.EJIM.2023.07.012.
5. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022. 43. 3618–3731. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHAC237.
6. Latsios G., Mantzouranis E., Kachrimanidis I. et al. Recent advances in risk stratification and treatment of acute pulmonary embolism. *World J Cardiol.* 2025. 17. 104983. DOI: 10.4330/WJC.V17.I5.104983.
7. Mirambeaux R., León F., Bikdeli B. et al. Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism. *TH Open.* 2019. 3. e356–e363. DOI: 10.1055/S-0039-3400302.
8. Yuriditsky E., Zhang R.S., Ahuja T. et al. The latest in the management of pulmonary embolism. *Breathe (Sheff).* 2025. 2. 240100. doi: 10.1183/20734735.0100-2024.
9. Bikdeli B., Muriel A., Rodríguez C. et al. High-Sensitivity vs Conventional Troponin Cutoffs for Risk Stratification in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JAMA Cardiol.* 2024. 9. 64–70. DOI: 10.1001/JAMACARDIO.2023.4356.
10. Weekes A.J., Fraga D.N., Belyshev V. et al. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration. *Crit Care.* 2022. 26. 160. DOI: 10.1186/S13054-022-04067-8.
11. Zuin M., Rigatelli G., Bongarzone A. et al. Mean arterial pressure predicts 48 h clinical deterioration in intermediate-high risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2023. 12. 80–86. DOI: 10.1093/EHJACC/ZUAD014.
12. Zhao Y., Zhang S., Yang J. et al. Optimal initial duration of low molecular weight heparin lead-in before direct oral anticoagulants for short-term outcomes of hospitalized patients with non-high-risk acute

- pulmonary embolism. QJM. 2024. 117. 781–788. DOI: 10.1093/QJMED/HCAE083.
13. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021. 160. E545–E608. DOI: 10.1016/J.CHEST.2021.07.055.
 14. Zhang S., Xi L., Zhang Z. et al. Tenecteplase in pulmonary embolism patients: a meta-analysis and systematic review. *Front Med*. 2022. 9. 860565. DOI: 10.3389/FMED.2022.860565.
 15. Mathew D., Seelam S., Bumrah K. et al. Systemic thrombolysis with newer thrombolytics vs anticoagulation in acute intermediate risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023. 23. 482. DOI: 10.1186/S12872-023-03528-W.
 16. Rozenbaum Z. Revisiting Systemic Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism. *JACC Adv*. 2024. 3. 100923. DOI: 10.1016/J.JACADV.2024.100923.
 17. Zhang R.S., Maqsood M.H., Sharp A.S.P. et al. Efficacy and safety of anticoagulation, catheter-directed thrombolysis, or systemic thrombolysis in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023. 16. 2644–2651. DOI: 10.1016/J.JCIN.2023.07.042.
 18. Zimmermann L., Laufs U., Petros S. et al. Outcome after thrombolysis in patients with intermediate high-risk pulmonary embolism: a propensity score analysis. *J Emerg Med*. 2022. 62. 378–389. DOI: 10.1016/J.JEMERMED.2021.12.013.
 19. Iannaccone M., Franchin L., Russo F. et al. Mortality across treatment strategies in intermediate-to-high risk pulmonary embolism in the modern era: A meta-analysis of observational studies and RCTs. *Int J Cardiol*. 2023. 387:131127. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131127.
 20. Planer D., Yanko S., Matok I. et al. Catheter-directed thrombolysis compared with systemic thrombolysis and anticoagulation in patients with intermediate- or high-risk pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *CMAJ*. 2023. 195(24):E833–E843. DOI: 10.1503/cmaj.220960.
 21. Pietrasik A., Gąsecka A., Szarpak Ł. et al. Catheter-Based Therapies Decrease Mortality in Patients With Intermediate and High-Risk Pulmonary Embolism: Evidence From Meta-Analysis of 65,589 Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022. 9:861307. DOI: 10.3389/fcvm.2022.861307.
 22. Lauder L., Pérez Navarro P., Götzinger F. et al. Mechanical thrombectomy in intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: hemodynamic outcomes at three months. *Respir Res*. 2023. 24(1):257. DOI: 10.1186/s12931-023-02552-w.
 23. Chandra V.M., Nacca N., Ross A. et al. Mechanical aspiration thrombectomy for the treatment of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2022. 27(6):574–584. DOI: 10.1177/1358863X221124681.
 24. Khandhar S., Jaber W., Bunte M.C. et al. Longer-Term Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: 6-Month FLASH Registry Results. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2023. 2 (4): 101000. DOI: 10.1016/j.jscai.2023.101000.
 25. Bruno E.S., Mujer M.T.P., Desai P.V. et al. A Meta-analysis of Standard Versus Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Acute Pulmonary Embolism. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2023. 2 (1): 100514. DOI: 10.1016/j.jscai.2022.100514.
 26. Hobohm L., Farmakis I.T., Keller K. et al. Pulmonary embolism response team (PERT) implementation and its clinical value across countries: a scoping review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2023. 112 (10): 1351–1361. DOI: 10.1007/s00392-022-02077-0.
 27. Fleitas Sosa D., Lehr A.L., Zhao H. et al. Impact of pulmonary embolism response teams on acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022. 31 (165): 220023. DOI: 10.1183/16000617.0023-2022.
 28. Tereshchenko S.N., Yarovaya E.B., Leontyev S.G. et al. Non-immunogenic staphylokinase in patients with massive intermediate-high risk pulmonary embolism: protocol of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled FORPE-2 study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025. 30 (2). 6291. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6291.
 29. Kirienko A.I., Leontyev S.G., Yarovaya E.B. et al. Non-immunogenic staphylokinase as a thrombolytic drug in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024. 29 (11). 6157. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6157.

Информация об авторах:

1. **Шапошников Борис Сергеевич**, ассистент кафедры детских инфекционных болезней, e-mail: mackisaew@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-2058>.
2. **Обедин Александр Николаевич**, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
4. **Ушмудин Евгений Валентинович**, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации, e-mail: ushmudin1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5332-4161>.
5. **Тетерина Марина Александровна**, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, e-mail: tetmarina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6994>.
6. **Мерай Имад**, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, заведующий отделением реанимации для кардиологических больных университетской клинической больницы им В.В. Виноградова, e-mail: imadmerai@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-8845>.

Information about the authors:

1. **Shaposhnikov B.S.**, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, e-mail: mackisaew@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-2058>.
2. **Obedin A.N.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Bykov Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
4. **Ushmudin E.V.**, anesthesiologist-resuscitator of the intensive Therapy, Anesthesiology and intensive Care, e-mail: ushmudin1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5332-4161>.
5. **Teterina M.A.**, Assistant of the Department of Internal Medicine with a course in Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, e-mail: tetmarina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6994>.
6. **Imad Merai**, Professor of the Department of Internal Medicine with a course in Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseeva, Head of the Intensive Care Unit for Cardiac Patients at the V.V. Vinogradov University Clinical Hospital e-mail: imadmerai@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-8845>.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

doi : 10.52485/19986173_2026_2_230

УДК 61:311 / 61.001.5

3.3.9. – Медицинская информатика;

3.2.3. – Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза.

¹Смоляков Ю.Н., ²Курмангулов А.А.АРХИТЕКТУРА БИМЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: МЕТОДИЧЕСКОЕ
РУКОВОДСТВО ПО АПРИОРНОМУ АНАЛИЗУ МОЩНОСТИ¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения
РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;²ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме. Статья носит методологический характер и посвящена одному из наиболее ранних этапов планирования биомедицинских исследований – априорному анализу статистической мощности. В условиях научного дискурса о проблеме воспроизводимости результатов эмпирический расчет объема выборки уступает место строгим математически обоснованным подходам, что согласуется с принципами доказательной медицины, требованиями биоэтики и задачами экономики здравоохранения. В работе подробно изложены теоретико-вероятностные основы проверки статистических гипотез, проанализирован баланс между вероятностями ошибок I и II рода, а также раскрыта концепция минимального клинически значимого размера эффекта (SESOI). Особое внимание уделено практическим и методологическим аспектам реализации расчета: поправкам на множественные сравнения, планированию анализа подгрупп, влиянию неравных объемов групп и компенсации ожидаемого выбытия пациентов. Представлено сравнительное описание аналитических инструментов с акцентом на доступность локализованных русскоязычных интерфейсов для исследователей медицинского профиля. Рассмотрена архитектура открытой программы JatoVi: проводится сравнение модуля jPower, ориентированного только на классический параметрический t-критерий, и модуля jYS, предоставляющего инструментарий априорного расчета мощности для широкого спектра прикладных непараметрических и многофакторных статистических моделей, применяемых при анализе клинических данных.

Ключевые слова: биомедицинская статистика, анализ мощности, объем выборки, ошибка первого рода, ошибка второго рода, размер эффекта, дизайн исследования

¹Smolyakov Y.N., ²Kurmangulov A.A.BIOMEDICAL RESEARCH ARCHITECTURE: A METHODOLOGICAL GUIDE TO A PRIORI
POWER ANALYSIS¹Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;²Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023

Abstract. This methodological article focuses on one of the earliest stages of planning biomedical research: a priori statistical power analysis. In the context of the scientific discourse on the problem of result reproducibility, empirical sample size calculation is giving way to rigorous mathematically justified approaches, which is consistent with the principles of evidence-based medicine, the requirements of bioethics, and the objectives of healthcare economics. The text details the probability theory behind hypothesis testing, examining the relationship between Type I and Type II errors. INEXT, the smallest effect size of interest (SESOI) is specified. Practical calculations force researchers to adjust for multiple comparisons and map out

subgroup analyses. The text also covers how to handle groups of unequal sizes and what to do about expected patient dropouts. Later in the text, we review several software packages. We focused heavily on platforms with Russian interfaces because local doctors need tools they can easily navigate. We examine the open-source software Jamovi to show exactly how this works. We look at two of its modules to show the exact contrast. jPower targets only the standard parametric t-test. The jYS plugin, by contrast, handles much more complex tasks. It allows researchers to calculate a priori power for the multifactorial and non-parametric models that actually appear in real clinical datasets.

Keywords: *biomedical statistics, power analysis, sample size, type I error, type II error, effect size, study design*

Актуальность.

На протяжении последних лет в биомедицине и фармакологии обсуждается проблема, обозначаемая в академической литературе как «кризис воспроизводимости» научных результатов. Доля публикуемых доклинических данных, а также результатов клинических испытаний не всегда подтверждается в ходе проведения независимых повторных экспериментов [1]. Одной из причин подобных расхождений выступает несовершенное планирование дизайна, в частности – регулярное проведение исследований без предварительного, математически обоснованного анализа статистической мощности.

На практике научные сотрудники и клиницисты при планировании исследования нередко формируют объем выборки, руководствуясь эмпирическими соображениями или доступным потоком пациентов в стационаре. Такой интуитивный подход необходимо подвергать пересмотру, поскольку он не в полной мере соответствует принципам надлежащей клинической (GCP) и лабораторной (GLP) практики. Проведение исследований без строгого обоснования выборки противоречит биоэтическим рекомендациям. Положения CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) для клинических испытаний [2] и директивы ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) для экспериментов с участием лабораторных животных [3] указывают на необходимость расчета и обоснования количества включаемых объектов.

Помимо этических соображений, определяющее значение имеет экономическая составляющая научного планирования. Биомедицинские исследования требуют существенных финансовых вложений. Бюджеты проектов включают закупку специфических реагентов, тест-систем, содержание вивариев, оплату труда персонала. Проведение эксперимента с недостаточной статистической мощностью повышает вероятность получения ложноотрицательного результата [4]. В контексте экономики здравоохранения это означает нерациональную потерю грантовых или спонсорских средств: потенциально эффективная молекула, биомаркер или метод лечения могут быть ошибочно признаны неэффективными [5, 6].

С другой стороны, избыточная выборка сопровождается необоснованным увеличением бюджета проекта, поскольку стоимость скрининга и клинического ведения каждого дополнительного участника исследования высока. В связи с этим априорный анализ мощности рассматривается как базовый элемент эффективного финансового, этического и ресурсного планирования проекта.

Целью работы является систематизация теоретических основ априорного анализа мощности, разбор методологических аспектов его реализации на клинических примерах, а также рассмотрение статистического инструментария с учетом его доступности и локализации для исследователей медицинского профиля.

Материалы и методы.

При подготовке руководства проводился анализ отечественной и зарубежной литературы по биомедицинской статистике и методологии планирования клинического и доклинического эксперимента. Изучались требования рецензируемых медицинских изданий к уровню статистической обработки представляемых данных.

Для оценки прикладной доступности аналитического инструментария было проведено сравнительное описание современного программного обеспечения. Критериями оценки выступали:

математическая надежность алгоритмов, способность к интеграции в процесс обработки «сырых» данных и наличие русскоязычного интерфейса, снижающего терминологический барьер для отечественных исследователей. Историческим стандартом расчетов в биомедицине является автономное приложение G*Power [7, 8]. Данная программа предоставляет алгоритмы для базовых статистических критериев, однако ее архитектура исключает прямую интеграцию в конвейер обработки данных, а интерфейс представлен исключительно на английском языке. Коммерческие статистические пакеты (SPSS, STATISTICA) обладают встроенными модулями расчета мощности и частично локализованы, но их применение ограничивается закрытым исходным кодом и высокой стоимостью лицензирования [8]. Скриптовые языки программирования R и Python выступают эталоном математической воспроизводимости, однако англоязычный синтаксис и необходимость навыков программирования создают барьер входа для исследователей с биомедицинской специализацией [9].

В качестве оптимальной программной среды с открытым исходным кодом была рассмотрена платформа Jamovi (версии 2.7 и выше). Она использует вычислительное ядро языка R, предоставляя графический пользовательский интерфейс (GUI), который официально переведен на русский язык автором при поддержке академического сообщества [10, 11]. В рамках данной среды выполнено методическое сравнение модулей jPower и jYS применительно к расчетам мощности для параметрических и непараметрических тестов.

Теоретико-вероятностные основы проверки гипотез. Архитектура математической статистики опирается на классическую теорию проверки статистических гипотез Е. Неймана и Э. Пирсона [12]. Исследование начинается с формулирования двух гипотез. Нулевая гипотеза (H_0) постулирует отсутствие истинного эффекта: предполагается, что между группами нет различий, препарат по эффективности равен плацебо, а между изучаемыми показателями нет корреляционной связи в генеральной совокупности. Альтернативная гипотеза (H_1) предполагает наличие статистически значимого биологического эффекта. Поскольку исследователь не может обследовать всю генеральную совокупность, решение принимается на основе выборочных данных, при этом сохраняется риск совершения одной из двух фундаментальных ошибок.

Ошибка первого рода (Альфа) и проблема ложноположительных выводов. Ошибка I рода возникает в том случае, если исследователь ошибочно отклоняет истинную нулевую гипотезу (ложноположительный вывод). Математический критерий фиксирует различия в выборке, однако они вызваны случайной вариацией данных, и в генеральной совокупности их не существует.

В клинической онкологии при тестировании химиотерапевтического препарата, который в реальности не увеличивает выживаемость (H_0 истинна), в экспериментальную группу могут случайным образом попасть пациенты с менее агрессивным фенотипом опухоли. Статистический тест покажет наличие различий, и нулевая гипотеза будет отклонена. Внедрение вмешательства в клинические рекомендации приведет к тому, что пациенты будут подвергаться побочным эффектам без реальной терапевтической пользы, а система здравоохранения понесет расходы.

Вероятность совершить ошибку I рода обозначается как α (уровень значимости). Этот параметр устанавливается априори. В биомедицине допустимый уровень α принимается равным 0,05. При множественных сравнениях порог дополнительно корректируется (поправка Бонферрони и ее модификации) для защиты от инфляции ошибки I рода [13].

Ошибка второго рода (Бета) и проблема ложноотрицательных выводов. Ошибка II рода означает неспособность исследователя отклонить ложную нулевую гипотезу. Применяемый статистический аппарат оказывается недостаточно чувствительным для фиксации существующего биологического эффекта.

При исследовании антибиотика, снижающего летальность при сепсисе на 30% (H_1 верна), на малой выборке из 20 пациентов вследствие высокой вариабельности течения заболевания различия могут не достичь порога статистической значимости ($p > 0,05$). В результате эффективный препарат признается неперспективным. Вероятность совершить ошибку обозначается как β . В исследованиях приемлемым считается риск ложноотрицательного вывода на уровне не более 0,20 (20%) [14].

Понятие статистической мощности. Мощность статистического критерия рассчитывается как $1-\beta$ и отражает вероятность того, что тест обнаружит искомый эффект при условии его существования. При риске ошибки II рода $\beta = 0,20$ целевая мощность составит 0,80 (80%). Этот показатель выступает стандартом для биомедицинских публикаций. В крупных регистрационных клинических испытаниях фазы III закладывается мощность не менее 90% [15].

Направленность статистического тестирования. На размер объема выборки влияет направленность тестируемой гипотезы. Двусторонний критерий применяется, когда направление биологического эффекта доподлинно не известно. Например, при исследовании влияния диеты на уровень холестерина показатель может снизиться или повыситься. Критическая область $\alpha = 0,05$ симметрично распределяется по краям распределения вероятностей (рисунок 1). Это требует большего объема выборки по сравнению с односторонним тестированием.

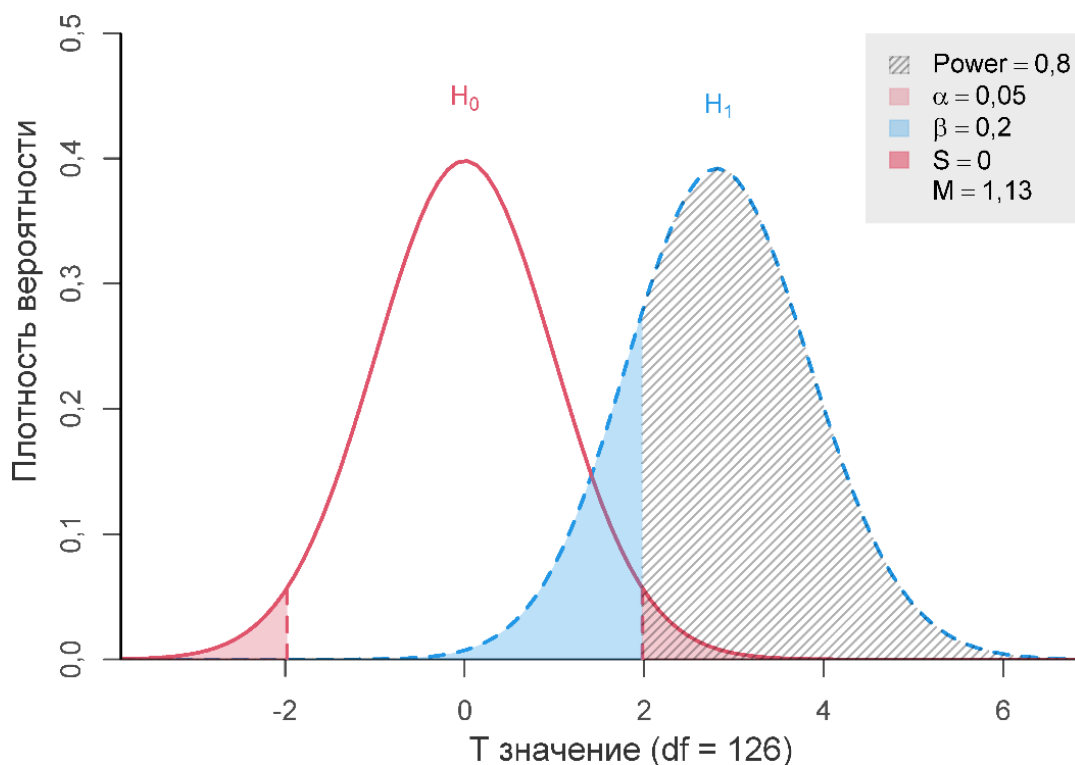


Рис. 1. Распределение вероятностей при использовании двустороннего статистического критерия

Односторонний критерий применяется в ситуациях, когда эффект в противоположном направлении физиологически невозможен или лишен клинического смысла (исследования non-inferiority). Вся критическая область концентрируется на одном крае распределения (рисунок 2). Это математически снижает критическое значение статистики теста и позволяет использовать меньшую выборку. Использование одностороннего критерия post-hoc (после сбора данных) является нарушением статистической методологии [16].

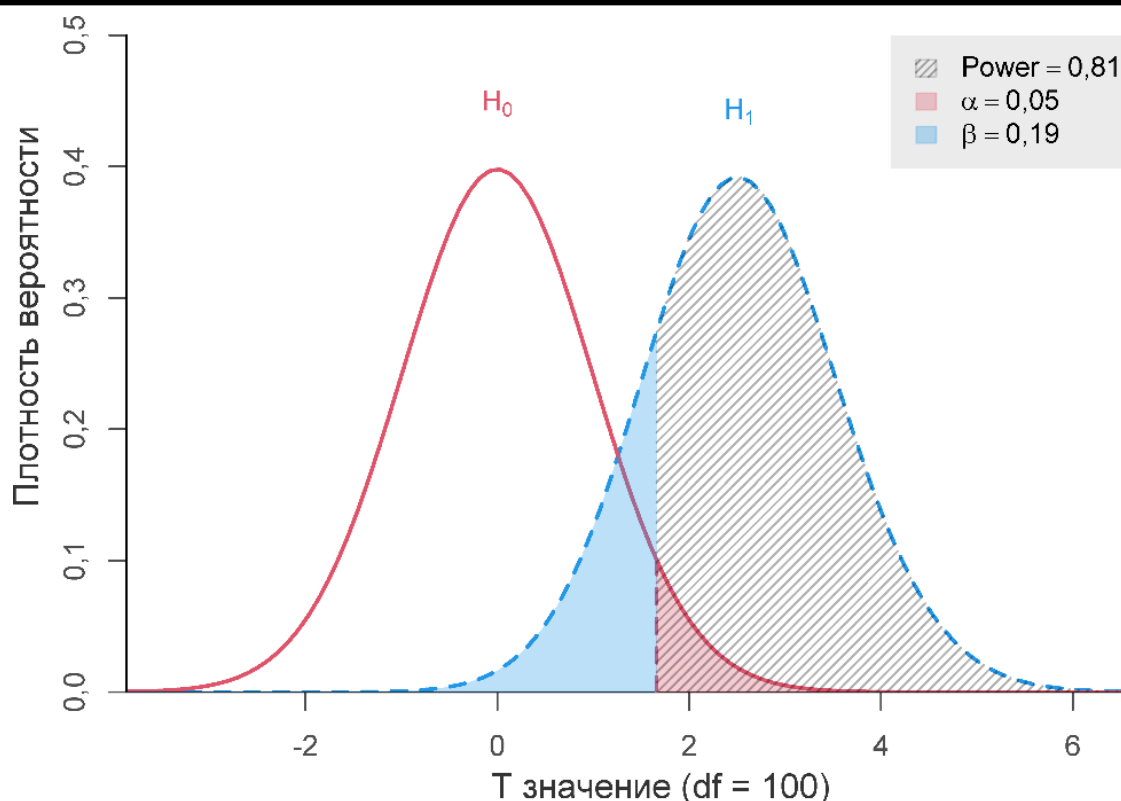


Рис. 2. Распределение вероятностей при использовании одностороннего статистического критерия

Размер эффекта (Effect Size). Одной из главных задач является обоснование ожидаемого размера эффекта. Значение p свидетельствует о факте статистической значимости отличий, но не характеризует клиническую силу. Величина p зависима от объема выборки N : на больших выборках ничтожные отклонения достигают статистической значимости.

Размер эффекта – стандартизованная метрика, позволяющая оценить практическую выраженность отклонения. Для упрощения практической интерпретации полученных результатов J. Cohen [17] предложил условную вербальную (качественную) шкалу величины эффекта. Согласно этой классификации, значение $d \approx 0,2$ принято интерпретировать как малый эффект (различия уловимы статистически, но могут не иметь практического значения), $d \approx 0,5$ трактуется как средний эффект, а $d \geq 0,8$ – как большой (сильно выраженный) эффект. Аналогичная качественная градация применяется и для коэффициентов корреляции (Пирсона r или Спирмена ρ): значения в районе 0,1 расцениваются как слабый эффект, 0,3 – как средний, а 0,5 и выше — как сильный. В анализе категориальных данных для тех же целей применяются отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР). Тем не менее, сам создатель шкалы неоднократно подчеркивал, что эти пороговые значения носят исключительно ориентировочный (эвристический) характер. Механическое применение вербальной шкалы Козна в биомедицине без учета специфики конкретной патологии может привести к ошибочному планированию и неверным клиническим выводам.

В простейшем случае параметрических сравнений: $\frac{M_1 - M_2}{SD_{pooled}}$, где: M_1 и M_2 – выборочные средние значения первой и второй группы; SD_{pooled} – объединенное (внутригрупповое) стандартное отклонение. Для зависимых выборок, когда измерения проводятся на одной и той же группе (например, показатели гемодинамики до и после вмешательства), рассчитывается вариант: $d_z = \frac{M_{diff}}{SD_{diff}}$, где: M_{diff} – среднее значение индивидуальных разностей между парными измерениями; SD_{diff} – стандартное отклонение этих разностей.

Концепция наименьшего клинически значимого размера эффекта (SESOI). Определить размер эффекта можно путем анализа публикаций или проведения пилотного исследования. Методологически обоснованным подходом является концепция наименьшего клинически значимого

размера эффекта (SESOI – Smallest Effect Size of Interest) [18].

Клиницист экспертно устанавливает минимальный физиологический сдвиг, имеющий практическое значение. Если препарат снижает систолическое давление на 1 мм рт. ст., подтверждение такого эффекта не имеет ценности. Если медицинское сообщество определяет минимально значимое снижение в 5 мм рт. ст., эта величина переводится в параметр SESOI [19]. Расчет мощности, ориентированный на SESOI, предотвращает траты ресурсов на поиск клинически незначимых эффектов.

Практические и методологические аспекты реализации расчета выборки. После определения базовых параметров (альфа, бета, размер эффекта) исследователь адаптирует расчеты под реалии клинического эксперимента. Классические математические формулы требуют введения методологических корректировок.

1. Компенсация ожидаемого выбытия (Attrition Rate). В клинической практике рассчитанный объем выборки редко совпадает с количеством пациентов, дошедших до финальной точки исследования. Пациенты могут отзываться согласие, нарушать протокол или выбывать по причинам нежелательных явлений. Потеря участников приводит к падению мощности. Стандартом является корректировка

выборки на процент ожидаемого выбытия:
$$N_{adj} = \frac{N_{calc} \cdot 100}{100 - \% dropout}$$
 где N_{calc} – рассчитанная выборка, а $\% dropout$ – доля выбывших [5]. В проспективных исследованиях закладывается показатель потери на уровне 15–20%.

2. Влияние неравных объемов групп (аллокация). Максимальная статистическая мощность достигается при соотношении объемов сравниваемых групп 1:1. При изучении орфанных заболеваний набор пациентов в основную группу затруднен, в то время как контрольную группу сформировать проще. В испытаниях токсичных препаратов этика диктует необходимость минимизации числа лиц, подвергающихся воздействию. В этих случаях применяется неравная аллокация (соотношение 1:2 или 1:3). При отклонении отношения объемов от 1:1 общий размер выборки (N_{total}), необходимый для сохранения мощности, увеличивается. Нарращивание контрольной группы более чем в 4 раза практически не дает прироста статистической мощности.

3. Инфляция ошибки первого рода при множественных сравнениях. Частой ошибкой является расчет мощности под единичный критерий с последующим применением множества тестов на одной выборке. Если планируется сравнить эффективность препарата по нескольким независимым биомаркерам, риск совершить ошибку I рода возрастает. Для удержания групповой вероятности ошибки применяются поправки (Бонферрони и ее поздних модификаций: Холма, Хоммеля и др.), которые снижают критический уровень значимости. Снижение α ведет к падению мощности. Если дизайн предполагает множественные сравнения, исследователь закладывает скорректированный уровень α на этапе расчета, что потребует включения большего числа пациентов.

4. Планирование анализа подгрупп (Subgroup Analysis). Исследователи рассчитывают выборку для главного эффекта, но в ходе анализа выявляют закономерности в стратах (например, отдельно у мужчин и женщин). Выборка, обладающая 80% мощностью для всей когорты, математически недостаточна при разделении на подгруппы. Если анализ подгрупп заявляется как конечная точка, расчет мощности проводится априори для каждой страты отдельно.

Специфика непараметрических медицинских данных. Значительная часть клинических параметров (продолжительность госпитализации, балльные оценки по шкалам) характеризуется распределением, которое отличается от нормального [20]. Применение параметрических методов (t-критерия Стьюдента, ANOVA) к асимметричным данным является ошибкой, приводящей к снижению реальной мощности теста [20].

В таких ситуациях обоснован переход к непараметрической статистике (U-критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, ранговый анализ Краскела–Уоллиса). Асимптотическая относительная эффективность (ARE – Asymptotic Relative Efficiency) критерия Манна–Уитни по сравнению с t-критерием при нормальном распределении составляет около 0,955, однако при скошенности данных непараметрический тест демонстрирует большую мощность [21].

Программная реализация в Jamovi (модули jPower и jYS). Платформа Jamovi предоставляет локализованный русскоязычный графический интерфейс для вычислений на языке R, избавляя от необходимости написания кода [22]. В контексте планирования выборки следует различать функционал устанавливаемых модулей расширения (кнопка установки + Модули).

Модуль jPower является наглядным инструментом, позволяющим строить графики кривых чувствительности, демонстрирующие изменение требуемой выборки при колебаниях размера эффекта (рисунок 3).

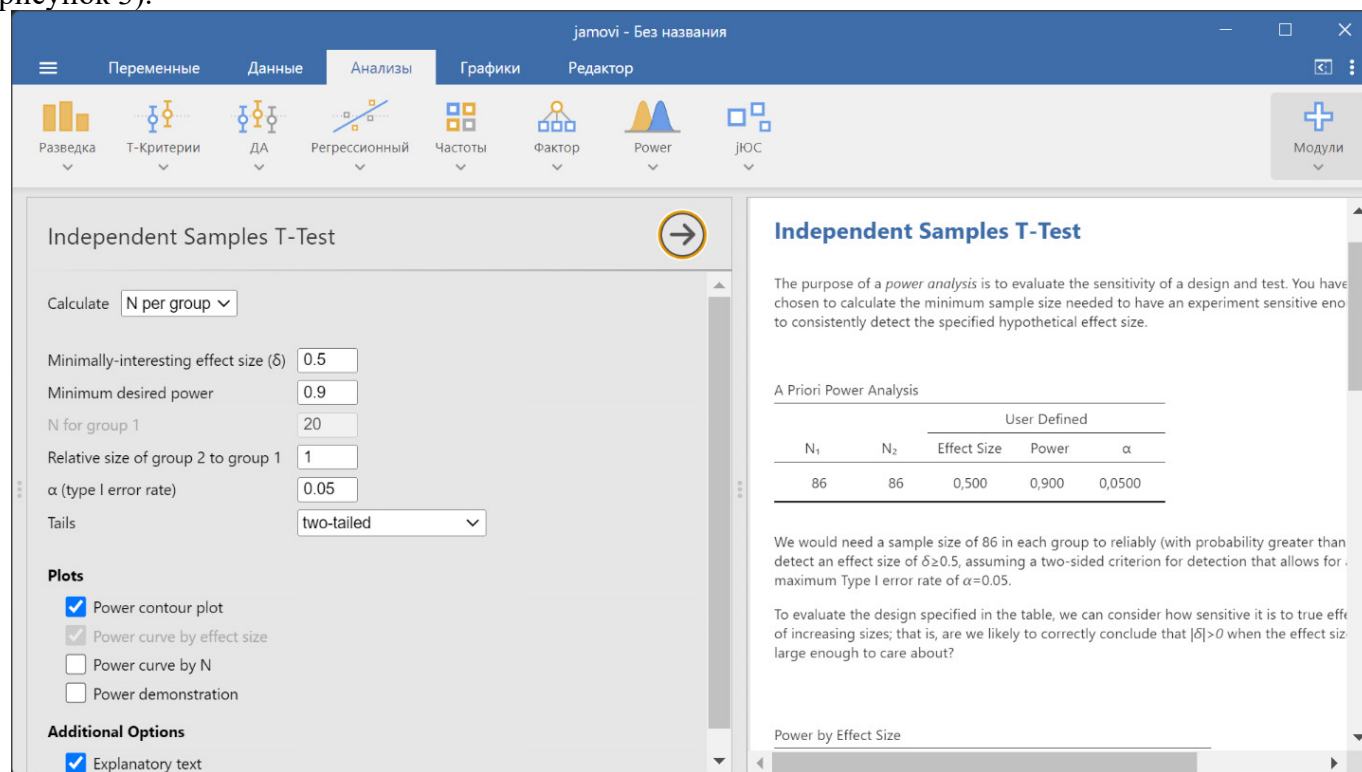


Рис. 3. Рабочая графическая среда модуля jPower: настройка и расчет мощности для параметрического t-критерия в интерфейсе программы Jamovi

Методологическое применение jPower ограничено параметрическим t-критерием, его функционала недостаточно при работе с асимметричными клиническими данными, неравной аллокацией или планированием множественных регрессионных моделей. Значительным достоинством данного модуля являются расширенные текстовые пояснения, удобные для начального освоения методики, однако выполненные без русскоязычной локализации.

Для биомедицинского планирования исследователям предоставляется возможность использования модуля jYS [23]. Модуль содержит интерфейс для расчета мощности параметрических и непараметрических критериев (рисунок 4).

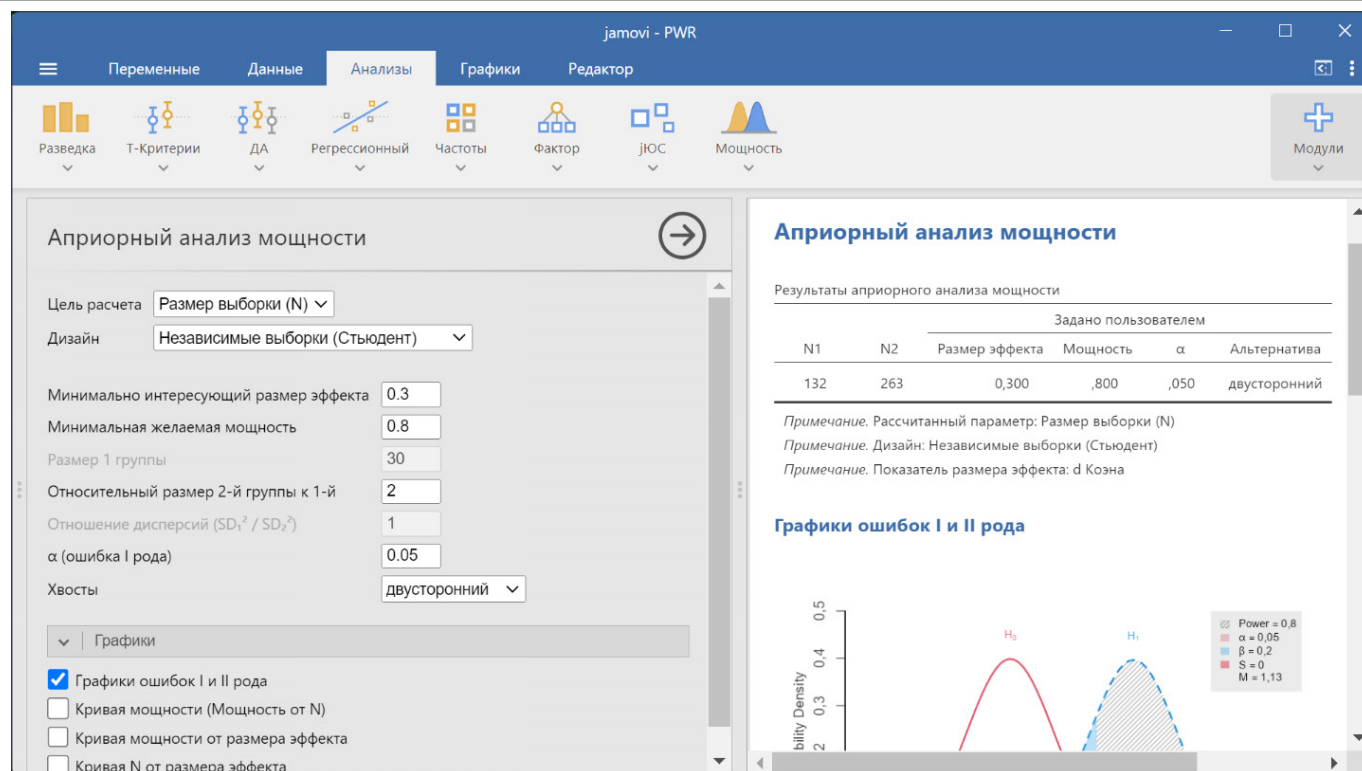


Рис. 4. Рабочая среда расширенного модуля jYS: планирование дизайна исследования в локализованном интерфейсе программы Jamovi

С помощью интерфейса jYS исследователь имеет возможность рассчитать объем выборки для U-критерия Манна–Уитни, спланировать дизайн для ранговой корреляции по Спирмену или обосновать размер когорты для множественной логистической регрессии. В модуле jYS расчет для логистической регрессии учитывает базовую вероятность исхода, ожидаемое отношение шансов (ОШ) и коэффициент детерминации R^2 для факторов и ковариант. Данный подход позволяет делегировать математические вычисления программной среде, обеспечивая прозрачность методологии.

Программное обеспечение не отменяет методологической работы: обоснование концепции SESOI, выбор соотношения групп и поправки на множественные сравнения осуществляются исследователем на этапе внесения параметров.

Выводы.

Априорный анализ статистической мощности является фундаментальным этапом планирования биомедицинских исследований, обеспечивающим методологическую строгость, этическую обоснованность и экономическую эффективность научных проектов. Отказ от эмпирических оценок объема выборки в пользу математически обоснованных расчетов позволяет минимизировать риски ошибок I и II рода, повысить воспроизводимость результатов и рационально использовать исследовательские ресурсы. Ключевыми компонентами грамотного дизайна выступают: обоснование минимального клинически значимого размера эффекта (SESOI), учет реальной структуры данных (включая непараметрические распределения), а также методологические корректировки на множественные сравнения, неравную аллокацию и ожидаемое выбытие участников. Для практической реализации данных принципов исследователям медицинского профиля целесообразно использовать открытые платформы с локализованным интерфейсом, такие как Jamovi в сочетании с модулем jYS, который обеспечивает доступ к современным алгоритмам расчета мощности для широкого спектра параметрических и непараметрических моделей. Внедрение строгого априорного планирования в повседневную исследовательскую практику способствует преодолению «кризиса воспроизводимости» и укреплению доверия к результатам биомедицинских исследований.

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.

Смоляков Ю. Н. – 80% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Курмангулов А.А. – 20% (анализ и интерпретация литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Список литературы:

1. Cobey K.D., Ebrahimzadeh S., Page M.J. et al. Biomedical researchers' perspectives on the reproducibility of research. PLoS Biol. 2024. 22 (11). e3002870. doi: 10.1371/journal.pbio.3002870.
2. Butcher N.J., Monsour A., Mew E.J. et al. Guidelines for reporting outcomes in trial reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. JAMA. 2022. 328 (22). 2252–2264. doi: 10.1001/jama.2022.21022.
3. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2020. 18 (7). e3000410. doi: 10.1371/journal.pbio.3000410.
4. Lakens D. Sample Size Justification. Collabra Psychology. 2022. 8 (1). 33267. doi: 10.1525/collabra.33267.
5. Lemaitre F., Locher C., Verdier M.C., Naudet F. Clinical trials during pandemics and beyond: time for a more efficient pharmacological strategy. J Antimicrob Chemother. 2021. 76 (9). 2234–2236. doi: 10.1093/jac/dkab190.
6. Ioannidis J.P.A. Hundreds of thousands of zombie randomised trials circulate among us. Anaesthesia. 2021. 76 (4). 444–447. doi: 10.1111/anae.15297.
7. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. J Educ Eval Health Prof. 2021. 18. 17. doi: 10.3352/jeehp.2021.18.17.
8. Dattalo P. Determining Sample Size: Balancing Power, Precision, and Practicality. Oxford. Oxford University Press. 2008.
9. Chen C., Huang B., Kouril M. et al. An application programming interface implementing Bayesian approaches for evaluating effect of time-varying treatment with R and Python. Front Comput Sci. 2023. 5. 1183380. doi: 10.3389/fcomp.2023.1183380.
10. The jamovi project. jamovi (Version 2.7) [Computer Software]. 2026 [cited 2026 Mar 30]. Available from: <https://www.jamovi.org>.
11. Sahin M.D., Aybek E.C. Jamovi: An easy to use statistical software for the social scientists. Int J Assess Tools Educ. 2020. 7 (4). 670–692. doi: 10.21449/ijate.661803.
12. Kubiak A.P., Kawalec P., Kiersztyn A. Neyman-Pearson Hypothesis Testing, Epistemic Reliability and Pragmatic Value-Laden Asymmetric Error Risks. Axiomathes. 2021. 32 (4). 585–604. doi: 10.1007/s10516-021-09541-y.
13. Barnett M.J., Doroudgar S., Khosraviani V., Ip E.J. Multiple comparisons: To compare or not to compare, that is the question. Res Social Adm Pharm. 2022. 18 (2). 2331–2334. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.07.006.
14. Sullivan G.M., Feinn R.S. Do You Have Power? Considering Type II Error in Medical Education. J Grad Med Educ. 2021. 13 (6). 753–756. doi: 10.4300/JGME-D-21-00964.1.
15. Huang C., Li P., Martin C.R. Simplification or simulation: Power calculation in clinical trials. Contemp Clin Trials. 2021. 113. 106663. doi: 10.1016/j.cct.2021.106663.
16. Lakens D. The practical alternative to the p-value is the correctly used p-value. Perspect Psychol Sci. 2021. 16 (3). 639–648. doi: 10.1177/1745691620958012.
17. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale. Lawrence Erlbaum Associates. 1988.

18. Anvari F., Lakens D. Using anchor-based methods to determine the smallest effect size of interest. *J Exp Soc Psychol.* 2021. 96. 104159. doi: 10.1016/j.jesp.2021.104159.
19. Schober P., Vetter T.R. Nonparametric Statistical Methods in Medical Research. *Anesth Analg.* 2020. 131 (6). 1862–1863. doi: 10.1213/ANE.00000000000005101.
20. Ferr H. The normal distribution is not normal in psychological data: Moving beyond parametric dogma. *PLOS Ment Health.* 2025. 2 (8). e0000403. doi: 10.1371/journal.pmen.0000403.
21. Derrick B., Ruck A., Toher D., White P. Tests for equality of variances between two samples which contain both paired observations and independent observations. *J Appl Quant Methods.* 2018. 13 (2). 36–47.
22. Navarro D.J., Foxcroft D.R. Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners [Internet]. 2022 [cited 2026 Mar. 30]. Available from: <https://www.learnstatswithjamovi.com>.
23. Smolyakov Y.N. jYS: Jamovi Extended Functions [Computer Software]. 2026 [cited 2026 Mar. 30]. Available from: <https://zenodo.org/records/15597090>. doi: 10.5281/zenodo.15597090.

References

1. Cobey K.D., Ebrahimzadeh S., Page M.J. et al. Biomedical researchers' perspectives on the reproducibility of research. *PLoS Biol.* 2024. 22 (11). e3002870. doi: 10.1371/journal.pbio.3002870.
2. Butcher N.J., Monsour A., Mew E.J., et al. Guidelines for reporting outcomes in trial reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA.* 2022. 328 (22). 2252–2264. doi: 10.1001/jama.2022.21022.
3. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020. 18 (7). e3000410. doi: 10.1371/journal.pbio.3000410.
4. Lakens D. Sample Size Justification. *Collabra Psychology.* 2022. 8 (1). 33267. doi: 10.1525/collabra.33267.
5. Lemaitre F., Locher C., Verdier M.C., Naudet F. Clinical trials during pandemics and beyond: time for a more efficient pharmacological strategy. *J Antimicrob Chemother.* 2021. 76 (9). 2234–2236. doi: 10.1093/jac/dkab190.
6. Ioannidis J.P.A. Hundreds of thousands of zombie randomised trials circulate among us. *Anaesthesia.* 2021. 76 (4). 444–447. doi: 10.1111/anae.15297.
7. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof.* 2021. 18. 17. doi: 10.3352/jeehp.2021.18.17.
8. Dattalo P. Determining Sample Size: Balancing Power, Precision, and Practicality. Oxford. Oxford University Press. 2008.
9. Chen C., Huang B., Kouril M. et al. An application programming interface implementing Bayesian approaches for evaluating effect of time-varying treatment with R and Python. *Front Comput Sci.* 2023. 5. 1183380. doi: 10.3389/fcomp.2023.1183380.
10. The jamovi project. jamovi (Version 2.7) [Computer Software]. 2026 [cited 2026 Mar 30]. Available from: <https://www.jamovi.org>.
11. Sahin M.D., Aybek E.C. Jamovi: An easy to use statistical software for the social scientists. *Int J Assess Tools Educ.* 2020. 7 (4). 670–692. doi: 10.21449/ijate.661803.
12. Kubiak A.P., Kawalec P., Kiersztyn A. Neyman-Pearson Hypothesis Testing, Epistemic Reliability and Pragmatic Value-Laden Asymmetric Error Risks. *Axiomathes.* 2021. 32(4). 585–604. doi: 10.1007/s10516-021-09541-y.
13. Barnett M.J., Doroudgar S., Khosraviani V., Ip E.J. Multiple comparisons: To compare or not to compare, that is the question. *Res Social Adm Pharm.* 2022. 18 (2). 2331–2334. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.07.006.
14. Sullivan G.M., Feinn R.S. Do You Have Power? Considering Type II Error in Medical Education. *J Grad Med Educ.* 2021. 13 (6). 753–756. doi: 10.4300/JGME-D-21-00964.1.
15. Huang C., Li P., Martin C.R. Simplification or simulation: Power calculation in clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2021. 113. 106663. doi: 10.1016/j.cct.2021.106663.

16. Lakens D. The practical alternative to the p-value is the correctly used p-value. *Perspect Psychol Sci.* 2021. 16 (3). 639–648. doi: 10.1177/1745691620958012.
17. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale. Lawrence Erlbaum Associates. 1988.
18. Anvari F., Lakens D. Using anchor-based methods to determine the smallest effect size of interest. *J Exp Soc Psychol.* 2021. 96. 104159. doi: 10.1016/j.jesp.2021.104159.
19. Schober P., Vetter T.R. Nonparametric Statistical Methods in Medical Research. *Anesth Analg.* 2020. 131 (6). 1862–1863. doi: 10.1213/ANE.00000000000005101.
20. Ferr H. The normal distribution is not normal in psychological data: Moving beyond parametric dogma. *PLOS Ment Health.* 2025. 2 (8). e0000403. doi: 10.1371/journal.pmen.0000403.
21. Derrick B., Ruck A., Toher D., White P. Tests for equality of variances between two samples which contain both paired observations and independent observations. *J Appl Quant Methods.* 2018. 13 (2). 36–47.
22. Navarro D.J., Foxcroft D.R. Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners [Internet]. 2022 [cited 2026 Mar. 30]. Available from: <https://www.learnstatswithjamovi.com>.
23. Smolyakov Y.N. jYS: Jamovi Extended Functions [Computer Software]. 2026 [cited 2026 Mar. 30]. Available from: <https://zenodo.org/records/15597090>. doi: 10.5281/zenodo.15597090.

Сведения об авторах:

1. **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, Scopus: 57200938643.
2. **Курмангулов Альберт Ахметович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института общественного здоровья и цифровой медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0850-3422, SPIN: 1443-3497, e-mail: 79091810202@yandex.ru.

Author information:

1. **Smolyakov Yu.N.**, Candidate of Medical Sciences, 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, Scopus: 57200938643.
2. **Kurmangulov A.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Public Health and Healthcare of the Institute of Public Health and Digital Medicine of Tyumen State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0850-3422, SPIN-код: 1443-3497, AuthorID (РИНЦ): 769148, ResearcherID: AAT-3573-2020, AuthorID (Scopus): 57190403989, e-mail: 79091810202@yandex.ru

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**Барданова Я.Н., Страмбовская Н.Н.**

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....3

Гайдаров А.Е., Кулигин А.В., Семенова Е.С., Кобзарь И.Г., Зеулина Е.Е.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ЛИПОСАКЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СИСТЕМНОЙ АБСОРБЦИИ АДРЕНАЛИНА НА ФОНЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ.....13

Дамбаева Б.Б., Онучина Е.В., Темникова И.В., Горнов А.Ю., Зароднюк Т.С., Козлова Н.А.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА.....26

Каюкова Е.В., Игнатенко Т.А., Губик Е.А.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....39

Самуйлов А.А., Губайдуллин Р.Р.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА, ДОПОЛНЕННАЯ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЕЙ И СЕЛЕКТИВНОЙ ГЕМОСОРБЦИЕЙ.....51

Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Давыдов С.О.

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА МАТРИЦУ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ.....58

Шилов С.Н., Маянская С.Д., Панкова И.В., Березикова Е.Н., Попова А.А., Пинхасов Б.Б.

ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ПРОНОЗИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....69

Кудрявцева Е.В., Третьякова Т.Б., Захарова С.Ю., Кинжалова С.В., Соколова А.Е., Гаева А.И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ.....82

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ**Антонов О.В., Марчук В.Л., Антонова И.В., Шалыгина Е.С., Гапоненко В.П., Белавина М.В., Михалев Е.В.**

ПОДРОСТКОВАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ЮНЫХ МАТЕРЕЙ.....90

Казанцев А.Н.

ВЫБОР АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (ОБЩАЯ ИЛИ РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ) ДЛЯ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ.....100

Каюкова Е.В., Болотов Э.С., Фефелова Е.В.

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В ИНИЦИАЦИИ И ПРОГРЕССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ.....118

Курманбаев Т.Е.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....132

Тепляшина Е.А., Шадрин Л.Б.

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВЫЖИВАНИЯ НЕЙРОНОВ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....139

Пашкевич А.В., Белякова Е.А.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХРОНИЧЕСКУЮ ОБСТРУКТИВНУЮ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ: ОТ ФАКТОРОВ РИСКА К МУЛЬТИМОРБИДНЫМ СОСТОЯНИЯМ.....153

Миронов А.А., Крюкова В.В., Цепелев В.Л.	
СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ.....	162
Вишнякова Е.М., Широков В.А.	
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ОТРАЖЕННОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ.....	175
Афанасьев Р.М., Шаповалов К.Г.	
РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА-2 В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19.....	188
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ	
Богомоллова И.К., Шильникова Т.Н., Леонтьева Е.В., Кошовкина Н.Н., Судакова К.И., Рубан Н.В.	
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	199
Быков Ю.Н., Панферова Е.И., Скворцова Ю.А., Бендер Т.Б., Загвозкина Т.Н., Аникина И.В.	
SLIPPERS-СИНДРОМ – НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОРФАНЕТИКА.....	208
Шапошников Б.С., Обедин А.Н., Быков Ю.В., Ушмудин Е.В., Тетерина М.А., Мерай И.	
НЕИММУНОГЕННАЯ СТАФИЛОКИНАЗА В ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРОМЕЖУТОЧНО-ВЫСОКОГО РИСКА.....	218
МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
Смоляков Ю.Н., Курмангулов А.А.	
АРХИТЕКТУРА БИОМЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО АПРИОРНОМУ АНАЛИЗУ МОЩНОСТИ.....	230

Забайкальский медицинский вестник

электронное научное издание

№2 2026

Компьютерная верстка Э.О. Никифорова

Корректор А.Н. Тришкина

Подписано в печать 24.06.2026

Опубликовано 30.06. 2026