

# Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Издание выходит ежеквартально

Т. 6, № 2, 2025

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Гончарова З.А., д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Горбань В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Дробот Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Кляритская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Котиева И.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Крутиков Е.С., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Крючкова О.Н., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Левитан Б.Н., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)  
Лопатин Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Недогода С.В., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скибицкий В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Стаценко М.Е., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Тарасова Г.Н., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Хрипун И.А., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шавкута Г.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шатохин Ю.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шлык И.Ф., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шульженко Л.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Яковлев А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Беленков Ю.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Бойцов С.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Васюк Ю.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Воевода М.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)  
Гиляревский С.Р., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Глезер М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Драпкина О.М., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Иванова Н.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Каркищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Конради А.О., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Марцевич С.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Петров В.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Сычев Д.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ткачева О.Н., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шальнова С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ших Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шлык С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)  
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

### Адрес редакции и издателя:

344022, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Нахичеванский, 29.  
E-mail: therapeuticjour@gmail.com  
Тел. +7 918 571 0558

### Отпечатано: ИП Ютишев А.А.

344082, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Доломановский, 45А,  
тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 31.03.2025 Зак. 260  
Тираж: 100 экз. Цена свободная

Зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информацион-  
ных технологий и массовых коммуника-  
ций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС 77 – 77773 от 29 января 2020 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого  
издания не может быть преобразована в  
электронный вид либо воспроизведена  
любым способом без предварительного  
согласования с издателем.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18 – Внутренние болезни; 3.1.20 – Кардиология; 3.1.24 – Неврология; 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

**Ответственный секретарь:**  
**Богданова Д.П.**

**Технический редактор:**  
**Соколова А.В.**

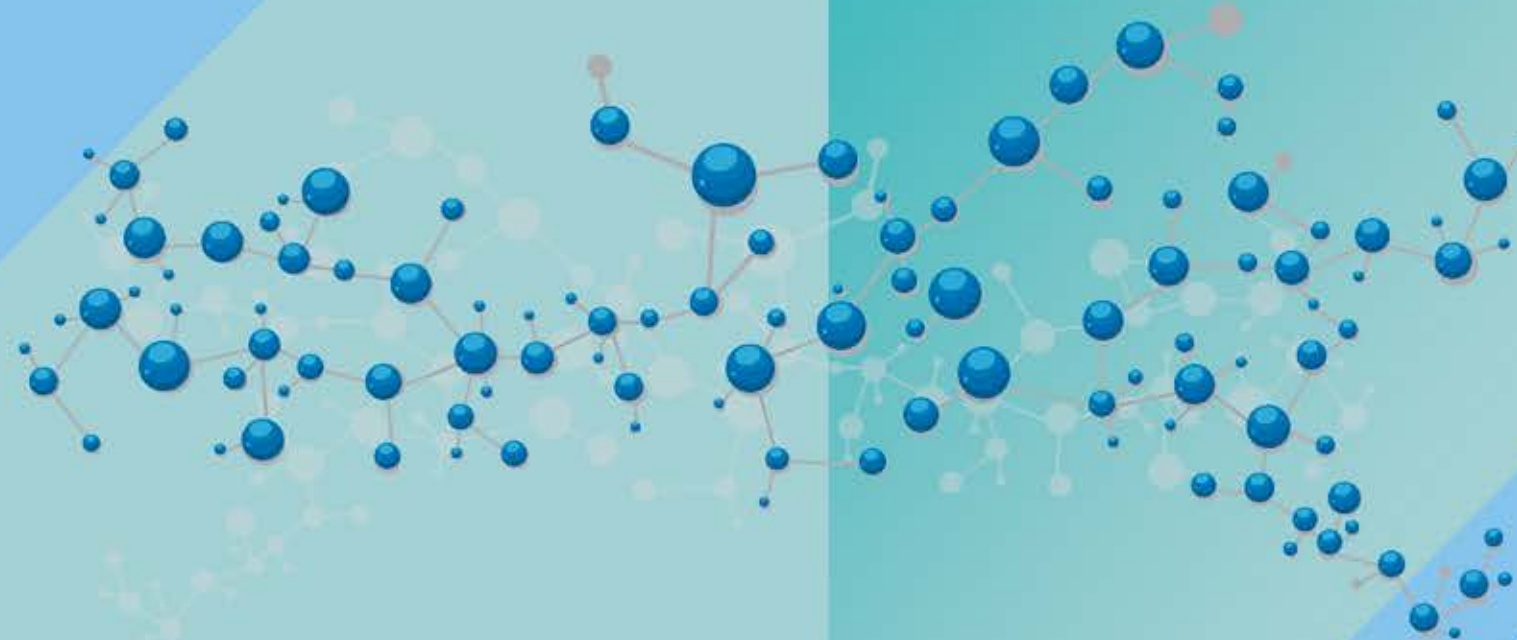
**Верстка** – ИП Ютишев А.А.

Южно-Российский журнал  
терапевтической практики

South Russian Journal  
of Therapeutic Practice

№ 2 / 2025

Том  
Vol. 6



ROSTOV ROSTOVSKIIY  
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ  
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

# South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.6, №2, 2025

EDITOR-IN-CHIEF:

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

## EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)  
Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kotieva I.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)  
Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Khripun I.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shlyk I.F., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

Arutyunov G.P., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Belenkov Yu.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Boytsov S.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Vasyuk Yu.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Voevoda M.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Novosibirsk, Russia)  
Gilyarevsky S.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Glezer M.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Drapkina O.M., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Ivanova N.E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Karkishchenko V.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Konradi A.O., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Mareev V.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Skoromet A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Sytyov D.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Tkacheva O.N., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)  
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

### Postal address:

29, Nakhichevsky Lane,  
Rostov-on-Don 344022 Russia  
E-mail: therapeuticjour@gmail.com  
Tel.: +7 918 571 0558

Registered by the Federal service for  
supervision of communications, information  
technology and mass communications  
(Roskomnadzor)  
ПИ № ФС 77 – 77773 from January 29, 2020.

All rights reserved. No part of this publi-  
cation may be converted to electronic form  
or reproduced in any way without the prior  
approval of the publisher.

The materials of the submitted articles are  
reviewed in accordance with the requirements  
for publications regulated by the HAC.

*Executive Secretary:*  
**Dina P. Bogdanova**

*Technical editor:*  
**Anastasia V. Sokolova**

Release date: 30.03.2025 Order 484  
Circulation: 100. Price is free

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of the main results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Оригинальные исследования

|                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Татаринцева З.Г., Барбухатти К.О., Халафян А.А., Акинъшина В.А., Синельникова М.Г., Космачева Е.Д.<br>ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКЦИЕЙ ЛЕГКОГО<br>ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КОРОНАРНОГО СТЕНТА .....                                                               | 6  |
| Глова С.Е., Юдина О.А., Бучукури Л.В., Хаишева Л.А.<br>ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ МЕТОДОМ ПЕСОЧНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ<br>С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПРОЖИВАЮЩИХ В СТАЦИОНАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОГО<br>ОБСЛУЖИВАНИЯ .....                         | 15 |
| Шлык И.Ф., Андреева И.И., Моргунов М.Н., Беседина Д.Ю., Харитонова М.В.<br>ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ<br>БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....                                                                                           | 24 |
| Толстокорова Ю.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Саркисян Д.А., Брусенцов Д.А.<br>ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS692243 ГЕНА PRKAG3 В ВОЗНИКНОВЕНИИ СИНДРОМА WPW .....                                                                                                      | 32 |
| Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В.<br>ФАРМАКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ<br>ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ .....                                                                                                           | 39 |
| Газзаева С.А., Ремизов О.В., Астахова З.Т., Авсарагова А.З.<br>МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРЕКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1 У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ<br>ПОЧЕК 5 СТАДИИ НА ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ<br>ОСЛОЖНЕНИЯМИ ..... | 47 |
| Тарасова Г.Н., Зубова А.Д.<br>ГРИБКОВЫЙ МИКРОБИОМ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ПРЕДИКЦИИ РЕМИССИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА .....                                                                                                                                                           | 58 |
| Баландина Т.В., Тринитатский Ю.В., Гончарова З.А., Коробко Д.С., Громыко Р.Е., Погребнова Ю.Ю.<br>РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И НОВООБРАЗОВАНИЯ: КОМОРБИДНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С<br>РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ .....                               | 65 |

### Клинические случаи

|                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Гутова С.Р., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.<br>СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА. ДВУХКАМЕРНЫЙ ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК .....                                               | 72  |
| Джоджуа В.Э., Никульшин Н.А., Кручинова С.В., Намитоков А.М., Космачева Е.Д.<br>ПЕРИКАРДИТ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ .....                                | 80  |
| Батюшин М.М., Аблякимова Л.Р., Гуриковой Р.А., Семенов Е.В., Повилайтите П.Э., Сарвилина И.В.<br>РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ АЛЕКТ-2-АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК .....                       | 87  |
| Фомина-Чертоусова Н.А., Ашибокова А.М., Пивачева Е.С.<br>МИОТОНИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ 2 ТИПА: ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ. ОПИСАНИЕ<br>ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ..... | 93  |
| Маринчук А.Т., Пак Е.С., Петрова Т.М., Харьков А.С., Бухтин О.В.<br>БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ .....                                      | 101 |

### Лекции

|                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Е.В. Бурнашева, Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, А.А. Мацуга, Е.В. Рябикова, Е.В. Дегтерева.<br>ГЕМОРАГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА (ЧАСТЬ 1. ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ) ..... | 106 |
| Сорокин Ю.Н., Сорокина Е.Ю. \                                                                                                                                                          |     |
| ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИЕЛОПАТИЙ .....                                                                                            | 118 |

---

## CONTENTS:

### Origins

|                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Tatarintseva Z.G., Barbuhatti K.O., Akinshina V.A., Khalafyan A.A., Kosmacheva E.D., Sinelnikova M.G.</i>                                                                                       |    |
| PERIOPERATIVE OUTCOMES OF LUNG RESECTION PATIENTS AFTER CORONARY STENT IMPLANTATION .....                                                                                                          | 6  |
| <i>Glova S.E., Yudina O.A., Buchukuri L.V., Khaisheva L.A.</i>                                                                                                                                     |    |
| POSSIBILITIES OF CORRECTING INCREASED ANXIETY BY SANDPLAY THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE<br>LIVING IN INPATIENT SOCIAL SERVICE INSTITUTIONS.....                                  | 15 |
| <i>Shlyk I.F., Andreeva I.I., Morgunov M.N., Kharitonova M.V., Besedina D.Yu. Cytokine</i>                                                                                                         |    |
| PROFILE OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY CALCIFICATION WITHOUT ISCHEMIC HEART DISEASE.....                                                                                                         | 24 |
| <i>Tolstokorova Yu.A., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Sarkisyan D.A., Brusentsov D.A., Lobastova A.A.</i>                                                                                          |    |
| INVESTIGATION OF THE EFFECT OF THE RS692243 POLYMORPHISM OF THE PRKAG3 GENE ON THE DEVELOPMENT OF WPW<br>SYNDROME.....                                                                             | 32 |
| <i>Meloyan E.K., Safronov A.V., Gantsgorn E.V.</i>                                                                                                                                                 |    |
| PHARMACO-MICROBIOLOGICAL FEATURES OF COMORBIDITY AT INFLAMMATORY DISEASES<br>OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT .....                                                                                  | 39 |
| <i>Gazzaeva S.A., Remizov O.V., Astakhova Z.T., Avsaragova A.Z.</i>                                                                                                                                |    |
| MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5 ON<br>HEMODIAFILTRATION, RELATIONSHIP WITH RISK FACTORS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ..... | 47 |
| <i>Tarasova G.N., Zubova A.D. The fungal</i>                                                                                                                                                       |    |
| MICROBIOME OF THE COLON PROVIDES NEW OPPORTUNITIES FOR ASSESSING THE PREDICTION OF REMISSION AND THE<br>EFFECTIVENESS OF ULCERATIVE COLITIS THERAPY.....                                           | 58 |
| <i>Balandina T.V., Trinitatsky Yu.V., Goncharova Z.A., Korobko D.S., Gromyko R.E., Pogrebnova Y.Y.</i>                                                                                             |    |
| MULTIPLE SCLEROSIS AND NEOPLASMS: COMORBID ONCOLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN THE<br>ROSTOV REGION .....                                                                 | 65 |

### Clinical cases

|                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Gutova S.R., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V.</i>                                                                               |     |
| DIFFICULT CASE OF RIGHT VENTRICULAR PATHOLOGY DIAGNOSTICS. DOUBLE-CHAMBER RIGHT VENTRICLE .....                                   | 72  |
| <i>Dzhodzhuha V.E., Nikulshin N.A., Kruchinova S.V., Namitkov A.M., Kosmacheva E.D.</i>                                           |     |
| PERICARDITIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SERIES OF CLINICAL CASES.....                                                     | 80  |
| <i>Batyushin M.M., Ablyakimova L.R., Gurtskoy R.A., Semenenko E.V., Povilaityte P.E., Sarvilina I.V.</i>                          |     |
| A RARE CASE OF ALECT-2-AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY DAMAGE.....                                                                        | 87  |
| <i>Fomina-Chertousova N.A., Ashibokova A.M., Pivacheva E.S.</i>                                                                   |     |
| MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 2: THEORIES OF PATHOGENESIS AND CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA (DESCRIPTION OF TWO<br>CLINICAL CASES) ..... | 93  |
| <i>Marinchuk A.T., Pak E.S., Petrova T.M., Khar'kov A.S., Bukhtin O.V.</i>                                                        |     |
| HIRSCHSPRUNG'S DISEASE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM, CLINICAL OBSERVATION.....                                                   | 101 |

### Лекции?

|                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A., Ryabikina E.V., Degtereva E.V.</i>                |     |
| HEMORRHAGIC SYNDROMES IN THE PRACTICE OF A GENERAL PRACTITIONER<br>(LECTURE FOR PRACTICING PHYSICIANS, P. 1) ..... | 106 |
| <i>Sorokin Yu.N., Sorokina E.Yu.</i>                                                                               |     |
| PECULIARITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY AND NONINFLAMMATORY MYELOPATHIES.....                    | 118 |



### **Глубокоуважаемые коллеги!**

*Глубокоуважаемые коллеги!*

*Июньский номер «Южно-Российского журнала терапевтической практики» традиционно посвящен нашему профессиональному празднику – Дню Медицинского работника.*

*Медицина – это призвание, требующее от каждого из нас особых качеств: высокой компетентности, ответственности, самопожертвования, преданности избранному делу, милосердия, внимательного, доброго и чуткого отношения к людям.*

*В России авторитет медицинского работника основывается на достижениях выдающихся отечественных исследователей и практиков, прославивших российскую медицину. Эстафету легендарных предков успешно несут наши современники – талантливые ученые и клиницисты.*

*Глубокоуважаемые коллеги! Примите искренние поздравления с Днем Медицинского работника! Пусть ваши усилия всегда будут оценены по достоинству, а благодарные пациенты относятся к вам с неизменной добротой и уважением! Пусть радость от любимого дела приносит вдохновение и желание развиваться дальше. Пусть удовлетворение и гордость за результаты своих трудов наполняют Ваши сердца!*

*Желаем вам здоровья, счастья, профессиональных успехов, бодрости и оптимизма!*

*Связать жизнь с медициной — это подвиг.  
Профессии важнее не найти,  
И отдых в ней почти не предусмотрен.  
Так пусть же будет медикам везти!*

*С уважением, от редакции «Южно-Российского  
журнала терапевтической практики»  
доктор медицинских наук, профессор  
А.И. Чесникова*

## ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКЦИЕЙ ЛЁГКОГО ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КОРОНАРНОГО СТЕНТА

З.Г. Татаринцева<sup>1,2</sup>, К.О. Барбухатти<sup>1,2</sup>, А.А. Халафян<sup>3</sup>, В.А. Акиншина<sup>3</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1,2</sup>, М.Г. Синельникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

**Цель:** оценить периоперационные результаты отмены антиагрегантных препаратов для пациентов, перенёвших операцию по поводу новообразования лёгкого с коронарными стентами. **Материалы и методы:** с января 2015 г. по июнь 2024 г. в ГБУЗ «Научно-исследовательском институте – Краевой клинической больнице №1 им. проф. С.В. Очаповского» (НИИ-ККБ№1) г. Краснодара 12 738 пациентам была выполнена реваскуляризация миокарда методом чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКВ). Средний возраст больных составил  $64,1 \pm 12,4$  года (минимально — 28 лет, максимально — 90 лет). Все пациенты были распределены на две группы: Группа С — ИБС и сопутствующий диагноз опухоли лёгкого (94 пациента); Группа D — ИБС без сопутствующего новообразования лёгкого, выбранная при помощи генератора случайных чисел в связи с многочисленностью исходной когорты (150 пациентов). **Результаты:** все пациенты прекратили приём антиагрегантных препаратов более чем за 5 дней до операции на лёгком, а в 67 случаях прекратили приём лекарств в течение 2 недель. В 20 случаях длительность лечения превышала 2 недели, поскольку план хирургического вмешательства был наложен на предоперационную амбулаторную бронхоскопию или пункционную биопсию, и пациенты повторно не принимали препарат. Общая частота сердечно-сосудистых осложнений внутригоспитально составила 17,02%. У 1 больного на вторые сутки после операции развилась тромбоэмболия лёгочной артерии низкого риска, у 2 пациентов развились симптомы застойной сердечной недостаточности, состояние улучшилось после лечения диуретиками и сосудорасширяющими средствами, зарегистрированы 10 случаев впервые возникшей фибрилляции предсердий, у 3 пациентов в первые 5 суток после операции отмечалась гипотония, потребовавшая присоединения инотропной поддержки. **Выводы:** в нашем исследовании для пациентов с новообразованиями лёгких с коронарными стентами, которым требовалось хирургическое вмешательство, было безопасно приостановить приём пероральных антитромбоцитарных препаратов перед операцией на лёгком, и в периоперационном периоде не произошло ни одного серьёзного нежелательного сердечно-сосудистого события или смерти.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация миокарда, стентирование коронарной артерии, новообразование лёгкого, рак лёгкого, опухоль лёгкого, резекция лёгкого.

**Для цитирования:** Татаринцева З.Г., Барбухатти К.О., Халафян А.А., Акиншина В.А., Космачева Е.Д., Синельникова М.Г. Периоперационные результаты пациентов с резекцией лёгкого после имплантации коронарного стента. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):6-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-6-14.

**Контактное лицо:** Зоя Геннадьевна Татаринцева, z.tatarintseva@list.ru.

## PERIOPERATIVE OUTCOMES OF LUNG RESECTION PATIENTS AFTER CORONARY STENT IMPLANTATION

Z.G. Tatarintseva<sup>1,2</sup>, K.O. Barbuhatti<sup>1,2</sup>, V.A. Akinshina<sup>3</sup>, A.A. Khalafyan<sup>3</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>, M.G. Sinelnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>3</sup>Kuban State University, Krasnodar, Russia

**Objective:** to assess the perioperative outcomes of discontinuing antiplatelet agents for patients who have undergone surgery for lung neoplasm with coronary stents. **Materials and methods:** from January 2015 to June 2024, 12,738 patients underwent myocardial revascularization using percutaneous coronary angioplasty (PCI) at the State Budgetary Healthcare Institution «Research Institute - Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky» (RI-RCH No. 1), Krasnodar. The

average age of patients was  $64.1 \pm 12.4$  years (minimum 28, maximum 90 years). All patients were divided into two groups: Group C — coronary artery disease and concomitant diagnosis of lung tumor (94 patients); Group D — coronary artery disease without concomitant lung tumor, selected using a random number generator due to the large number of the initial cohort (150 patients). **Results:** all patients stopped taking antiplatelet drugs more than 5 days before lung surgery, and 67 cases stopped taking the drugs within 2 weeks. In 20 cases, the duration of treatment exceeded 2 weeks, since the surgical plan was superimposed on preoperative outpatient bronchoscopy or puncture biopsy, and the patients did not take the drug again. The overall incidence of in-hospital cardiovascular complications was 17.02%. One patient developed low-risk pulmonary embolism on the second postoperative day, two patients developed symptoms of congestive heart failure and their condition improved after treatment with diuretics and vasodilators, 10 cases of new-onset atrial fibrillation were recorded, and three patients developed hypotension requiring inotropic support in the first 5 postoperative days. **Conclusions:** for patients with lung neoplasms with coronary stents who required surgery, it was safe to stop oral antiplatelet drugs before lung surgery, and no serious adverse cardiovascular events or death occurred in the perioperative period.

**Keywords:** percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization, coronary artery stenting, lung neoplasm, lung cancer, lung tumor, lung resection.

**For citation:** Tatarintseva Z.G., Barbuhatti K.O., Akinshina V.A., Khalafyan A.A., Kosmacheva E.D., Sinelnikova M.G. Perioperative outcomes of lung resection patients after coronary stent implantation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):6-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-6-14.

**Corresponding author:** Zoya G. Tatarintseva, z.tatarintseva@list.ru.

## Введение

У пациентов с раком лёгких очень часто встречается ишемическая болезнь сердца [1]. Некоторым пациентам, перенёвшим операцию, ранее были имплантированы коронарные стенты, и пациенты длительное время принимали антиагрегантные препараты. В периоперационном периоде необходимо взвесить неблагоприятные сердечно-сосудистые события после отмены препарата и риск кровотечений при продолжении приёма препарата. Исследования показали, что прекращение приёма антиагрегантных препаратов увеличивает риск тромбоза стента, но продолжение антиагрегантной терапии в периоперационном периоде увеличивает риск кровотечения [2, 3]. Для пациентов, перенёвших несердечное хирургическое вмешательство после имплантации коронарного стента, стратегия периоперационной антиагрегантной терапии всё ещё остаётся неубедительной [4]. Недавние рекомендации предлагают разрабатывать индивидуальные стратегии посредством междисциплинарных консультаций, включая кардиологов, хирургов и анестезиологов, с учётом конкретных обстоятельств пациента, без каких-либо конкретных рекомендаций для торакальной хирургии или опухолей лёгких [5].

Анализ литературы показывает, что существует мало исследований по хирургии опухолей грудной клетки и лёгких в сочетании с коронарными стентами, большинство из которых представляют собой небольшие выборочные исследования [6, 7]. Для этой особой группы пациентов клиническая практика нашего центра заключается в приостановке приёма пероральных антитромбоцитарных препаратов в периоперационный период. Настоящее исследование представляет собой одноцентровое ретроспективное

исследование. Анализируя данные пациентов, перенёвших операцию по поводу новообразования лёгкого с коронарными стентами в нашем центре с января 2015 г. по июнь 2024 г., мы выяснили периоперационные результаты отмены антиагрегантных препаратов для этой группы лиц, что может быть полезно для будущей клинической работы и исследований.

**Цель исследования** — оценить периоперационные результаты отмены антиагрегантных препаратов для пациентов, перенёвших операцию по поводу новообразования лёгкого с коронарными стентами.

## Материалы и методы

За анализируемый период времени 12 738 пациентам была выполнена реваскуляризация миокарда методом чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКВ). Средний возраст больных составил  $64,1 \pm 12,4$  года (минимально — 28, максимально — 90 лет).

Все пациенты были распределены на две группы: группа С — ИБС и сопутствующий диагноз опухоли лёгкого (94 пациента); группа D — ИБС без сопутствующего новообразования лёгкого, выбранная при помощи генератора случайных чисел в связи с многочисленностью исходной когорты (150 пациентов).

Ретроспективно проанализированы данные всех больных с новообразованием лёгких, которым были установлены коронарные стенты и которые были прооперированы в отделении торакальной хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательском институте – Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В. Очаповского» (НИИ-ККБ№1) г. Краснодара (руководитель — академик РАН Порханов В.А.) с января 2015 г. по июнь 2024 г. Все пациенты нашего центра пре-

Таблица / Table 1

**Сравнительные характеристики пациентов из групп С и Д при поступлении в стационар**  
**Comparative characteristics of patients from groups C and D upon admission to hospital**

| Переменная                                                     | Группа С,<br>n=94 | Группа Д,<br>n=150 | р       |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| Возраст, лет (M±SD)                                            | 67,47±7,45        | 65,47±10,25        | 0,284   |
| Мужчины, n (%)                                                 | 79 (84,04)        | 120 (66,3)         | 0,002*  |
| Женщины, n (%)                                                 | 15 (15,96)        | 55 (33,7)          | 0,002*  |
| <b>Анамнестические данные</b>                                  |                   |                    |         |
| ИМ в анамнезе, n (%)                                           | 36 (38,30)        | 49 (30,6)          | 0,22    |
| Хроническая сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA, n (%) | 87 (92,55)        | 72 (48,0)          | <0,001* |
| АГ, n (%)                                                      | 84 (89,36)        | 134 (83,7)         | 0,22    |
| ИКЧ ≥60 пачка/лет, n (%)                                       | 41 (43,62)        | 37 (28,4)          | 0,016*  |
| ОНМК в анамнезе, n (%)                                         | 19 (20,21)        | 17 (10,6)          | 0,04*   |
| Периферический атеросклероз, n (%)                             | 55 (58,51)        | 13 (8,1)           | <0,001* |
| СД, n (%)                                                      | 24 (25,53)        | 32 (20,0)          | 0,31    |
| Хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин, n (%)              | 16 (17,02)        | 32 (21,33)         | 0,44    |
| СКФ, мл/мин/1,72 м <sup>2</sup>                                | 62,57±28,72       | 84,5±28,9          | <0,001* |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                         | 31,28±11,45       | 29,8±4,4           | 0,15    |
| <b>Данные Эхо-КГ при поступлении в стационар</b>               |                   |                    |         |
| Левое предсердие, мм (M±SD)                                    | 40,79±5,06        | 41,81±6,54         | 0,588   |
| Конечный диастолический размер левого желудочка, мм (M±SD)     | 50,61±6,01        | 52,45±7,98         | 0,062   |
| Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)                     | 51,37±7,75        | 49,84±9,62         | 0,231   |
| Правое предсердие, мм (M±SD)                                   | 44,56±4,19        | 44,74±5,89         | 0,820   |
| Правый желудочек, мм (M±SD)                                    | 27,51±4,58        | 27,50±4,02         | 0,682   |
| Максимальная толщина межжелудочковой перегородки, мм (M±SD)    | 11,53±2,57        | 11,81±2,86         | 0,816   |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. (M±SD)   | 21,64±15,22       | 18,23±15,32        | 0,087   |
| <b>Лабораторные данные при поступлении</b>                     |                   |                    |         |
| Мочевина, ммоль/л (M±SD)                                       | 6,83±2,62         | 7,05±4,13          | 0,448   |
| Креатинин, мкмоль/л (M±SD)                                     | 87,91±29,18       | 97,58±53,04        | 0,184   |
| Аспартатаминотрансфераза, Ед/л (M±SD)                          | 24,68±11,95       | 32,50±27,08        | 0,056   |
| Аланинаминотрансфераза, ЕД/л (M±SD)                            | 25,91±18,52       | 28,73±21,03        | 0,349   |
| Холестерин общий, ммоль/л (M±SD)                               | 4,88±1,45         | 4,74±1,27          | 0,647   |
| ЛПНП, ммоль/л (M±SD)                                           | 3,03±1,27         | 2,91±1,15          | 0,629   |
| ЛПВП, ммоль/л (M±SD)                                           | 1,09±0,33         | 1,05±0,31          | 0,330   |
| Триглицериды, ммоль/л (M±SD)                                   | 1,97±3,45         | 1,67±1,47          | 0,061   |
| Билирубин, ммоль/л (M±SD)                                      | 14,89±13,24       | 17,55±17,68        | 0,944   |
| Лейкоциты, 10Е9/л                                              | 8,87±2,62         | 10,44±4,92         | 0,110   |
| Гемоглобин, г/л (M±SD)                                         | 137,84±19,24      | 129,95±21,61       | 0,004*  |
| Эритроциты, 10Е12/л (M±SD)                                     | 5,31±4,51         | 5,64±6,19          | 0,015*  |
| Тромбоциты, 10Е9/л (M±SD)                                      | 257,30±84,05      | 236,63±92,94       | 0,022*  |
| Фибриноген, г/л (M±SD)                                         | 5,50±1,44         | 5,61±1,83          | 0,923   |

| Переменная                                        | Группа С,<br>n=94 | Группа Д,<br>n=150 | p      |
|---------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| АЧТВ, сек. (M±SD)                                 | 34,66±8,16        | 34,14±8,44         | 0,634  |
| ПТВ, сек. (M±SD)                                  | 11,28±2,54        | 11,89±5,28         | 0,399  |
| Нейтрофилы, 10Е9/л                                | 5,50±1,97         | 4,65±2,13          | 0,001* |
| Лимфоциты, 10Е9/л                                 | 2,26±0,80         | 2,10±59,58         | 0,72   |
| Нейтрофилы/лимфоциты, Ед (M±SD)                   | 2,76±1,84         | 2,46±1,57          | 0,014* |
| Тромбоциты/лимфоциты, Ед (M±SD)                   | 127,64±75,99      | 119,67±90,00       | 0,115  |
| Индекс системного иммунного воспаления, Ед (M±SD) | 733,51±778,07     | 670,66±971,98      | 0,004* |

**Примечание:** ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; ИКЧ — индекс курящего человека; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ — протромбиновое время.

кратили приём антиагрегантов как минимум за 5 дней до операции. Первичной конечной точкой исследования были внутригоспитальные сердечно-сосудистые осложнения и смерть. Определение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий основано на предыдущих исследованиях и включает сердечную смерть, остановку сердца, инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST и без подъёма сегмента ST, а также тромбоз стента и проведение коронарной реваскуляризации, аортокоронарное шунтирование, стентирование и ангиопластика [8].

Статистический анализ данных был выполнен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 22. При описании количественных клинических показателей использовали среднее арифметическое и стандартное отклонения (M±SD); медиану (Me) и межквартильный размах [25%; 75%], минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения. Для изучения корреляционных связей вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение средних в двух независимых группах проводили при помощи критерия Манна-Уитни, при числе групп более двух применяли критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки выживаемости использовался критерий Каплана-Мейера. За критическую величину уровня значимости (p) принимали значение менее 0,05.

## Результаты

При сравнении пациентов, подвергнутых ЧКВ, с образованием в лёгком и без такового выяснилось, что в группе С чаще встречались мужчины, также пациенты из данной группы имели более отягощённый сердечно-сосудистый анамнез (ХСН, курение, ОНМК, МФА, ХБП), в лабораторных показателях обращали на себя внимание достоверно большие уровни гемоглобина,

тромбоцитов, нейтрофилов и таких маркеров воспаления, как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и индекс системного иммунного воспаления (табл. 1).

Пациентам из группы С выполнялась первым этапом реваскуляризация миокарда, а вторым этапом оперативное лечение с целью удаления образования в лёгком (атипичная резекция легкого или лобэктомия). В среднем после реваскуляризации миокарда до операции на легком проходило 44,35±63,42 дня. На рисунке 1 представлены временные параметры между реваскуляризацией и операцией на лёгком.

Все пациенты прекратили приём антиагрегантных препаратов более чем за 5 дней до операции на лёгком, а 67 случаев прекратили приём лекарств в течение 2 недель. В 20 случаях длительность лечения превышала 2 недели, поскольку план хирургического вмешательства был наложен на предоперационную амбулаторную бронхоскопию или пункционную биопсию и пациенты повторно не принимали препарат. Ещё в 4 случаях наблюдалось длительное прекращение приема препарата на срок более полугода, из них в 2 случаях приём препарата прекратился из-за периодического кровохарканья, а в 2 случаях приём препарата прекратился по собственной инициативе. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) использовался в качестве антикоагулянтного мостика для замены антитромбоцитарных препаратов перед операцией у 72 пациентов. Антиагрегантную терапию возобновляли через 72 часа после операции в зависимости от ситуации с послеоперационными дренажами. Периоперационная антитромбоцитарная терапия пациентов из группы С представлена в таблице 2.

Общая частота сердечно-сосудистых осложнений внутригоспитально при нахождении в стационаре по поводу операции на лёгком составила 17,02%. У одного больного на вторые

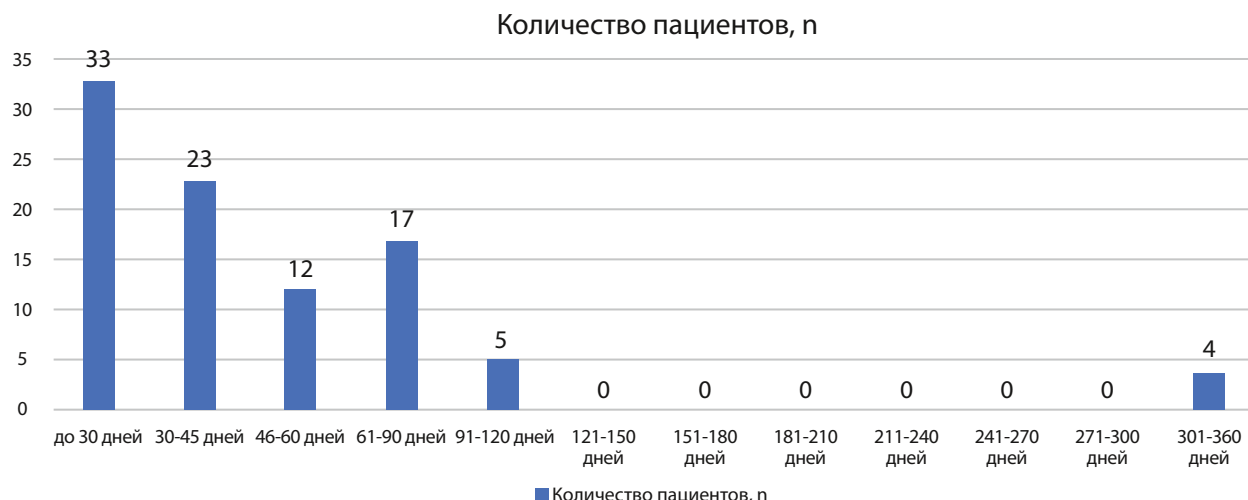


Рисунок 1. Время от момента реваскуляризации миокарда до операции на лёгком  
*Figure 1. Time from the moment of myocardial revascularization to lung surgery*

Таблица / Table 2

**Периоперационная антитромбоцитарная терапия пациентов из группы С**  
*Perioperative antiplatelet therapy in patients from group C*

| Переменная                                                                                    | Дни         | Количество пациентов, n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|
| Время от отмены антиагрегантов до операции                                                    | 5–7 дней    | 52 (55,32)                  |
|                                                                                               | 8–14 дней   | 22 (24,47)                  |
|                                                                                               | > 14 дней   | 20 (21,28)                  |
| Пероральные антиагреганты                                                                     | Аспирин     | 82 (87,23)                  |
|                                                                                               | Клопидогрел | 70 (74,47)                  |
|                                                                                               | Тикагрелор  | 22 (23,40)                  |
|                                                                                               | Нет         | 2 (2,13)                    |
| Использование низкомолекулярного гепарина в качестве «моста» перед оперативным вмешательством | Да          | 72 (76,59)                  |
|                                                                                               | Нет         | 22 (23,40)                  |

**Обсуждение**

сутки после операции развилась тромбоэмболия лёгочной артерии низкого риска, потребовавшая назначения лечебных доз антикоагулянтных препаратов (эноксапарин из расчёта 1 мг/кг 2 раза в сутки). У двух пациентов развились симптомы застойной сердечной недостаточности и состояние улучшилось после лечения диуретиками и сосудорасширяющими средствами. После операции зарегистрированы 10 случаев впервые возникшей фибрилляции предсердий, у 3 пациентов в первые 5 суток после операции отмечалась гипотония, потребовавшая присоединения инотропной поддержки. Во всех случаях не было внутрибольничных смертей и серьёзных нежелательных сердечно-сосудистых событий (СНССС), то есть сердечной смерти, остановки сердца, инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST и без подъёма сегмента ST, тромбоза стента и т.д. (табл. 3).

Настоящее исследование представляет собой одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование. Анализируя данные всех 94 пациентов, перенёвших операцию по поводу новообразования лёгкого после установки стента с января 2015 г. по июнь 2024 г., мы определили частоту сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде после отмены антиагрегантных препаратов. Результаты этого исследования показывают, что, с точки зрения гендерного распределения, в этой популяции мужчин гораздо больше, чем женщин (84,04% мужчин против 66,3% в группе ЧКВ без новообразования в лёгком,  $p=0,002$ ), что соответствует данным Фернандес с соавт., которые собрали данные из базы Национального института рака [8]. В нашей группе случаев не было ни летальных исходов, ни СНССС. В случаях, включая сер-

Таблица / Table 3

**Периоперационные сердечно-сосудистые осложнения у пациентов из группы С**  
*Perioperative cardiovascular complications in patients from group C*

| Переменная                                       | Данные     |
|--------------------------------------------------|------------|
| Внутригоспитальная летальность                   | 0          |
| Впервые выявленная фибрилляция предсердий, n (%) | 10 (10,64) |
| Застойная сердечная недостаточность, n (%)       | 2 (2,13)   |
| Тромбоэмболия лёгочной артерии, n (%)            | 1 (1,06)   |
| Гипотония, n (%)                                 | 3 (3,19)   |

дечную недостаточность, впервые возникшую фибрилляцию предсердий, гипотонию, было подтверждено, что данные события не связаны с коронарной ишемией.

Исследования, связанные с ишемической болезнью сердца, показали, что злокачественные опухоли являются независимыми факторами риска тромбоза стента [9]. Прекращение приёма антитромбоцитарных препаратов также увеличивает риск тромбоза стента [2]. Чем короче время между имплантацией стента и операцией, тем выше риск СНССС, особенно тромбоза стента [10]. Zeng J и соавт. ретроспективно проанализировали 14 пациентов с нестабильной стенокардией и резектабельным раком лёгкого, которым было выполнена имплантация стента в коронарную артерию и лобэктомия. Успешность процедуры составила 100%. Все пациенты были живы через 12 месяцев наблюдения; в периоперационном периоде у 1 пациента (7,14%) развился пневмоторакс [11]. В нашем исследовании внутригоспитальная летальность также составила 0%, однако количество осложнений в раннем послеоперационном периоде было значимо больше (17,02% в общей сложности), что может быть связано с большим набором пациентов (94 человека). Huang W с соавт. проанализировала 111 пациентов, перенёвших резекцию лёгкого по поводу рака лёгкого после коронарного стентирования. Общая частота сердечно-сосудистых осложнений составила 11,6%, включая нестабильную стенокардию (n=1, 0,9%), гипотензию (n=1, 0,9%), застойную сердечную недостаточность (n=2, 1,8%) и впервые возникшую фибрилляцию предсердий (n=10, 9,0%). Периоперационной летальности отмечено не было [8]. Данные результаты полностью совпадают с нашими данными, однако требуется ещё анализ отдалённых результатов, что является тематикой наших дальнейших изысканий.

У большинства пациентов в этом исследовании стенты были имплантированы в срок более 30 дней до операции на лёгком (64,89%), и только у 35,11% они были имплантированы в течение 1 месяца до операции. Это также может

быть важной причиной того, что серьёзные события не возникло в этом исследовании.

Выводы исследований противоречивы относительно того, следует ли продолжать приём пероральных антиагрегантных препаратов в периоперационный период. Большинство исследований подтвердили, что продолжение приёма пероральных антитромбоцитарных препаратов перед операцией значительно увеличивает риск кровотечения и вероятность периоперационного переливания крови во время хирургических операций, включая резекцию лёгкого [3, 4, 11-13]. Некоторые исследования полагают, что это не увеличивает риск кровотечения [14]. Результаты исследований сильно различаются в зависимости от того, приведёт ли отмена антитромбоцитарных препаратов к увеличению частоты периоперационных СНССС, особенно в Европе, США и Азии. В исследованиях Cerfolio [12] и Atay [15] из США анализ подгрупп пациентов, перенёвших лобэктомию со стентами, показал, что частота СНССС после отмены препарата составила 36% и 8,5% соответственно. Исследования в Азии, в том числе Ю из Южной Кореи [13], Сонобе из Японии [16] и Ли Синь из Китая [17], не выявили СНССС после прекращения приёма антитромбоцитарных препаратов. Ограничением вышеуказанных исследований является небольшое количество образцов, а максимальное общее количество каждого исследования не превышает 35 случаев. Sonobe и др. [16] отметили, что, судя по базе данных по ишемической болезни сердца, частота тромбоза коронарных стентов в японской популяции намного ниже, чем в популяциях Европы и Америки. Частота использования голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием в пределах 30 дней составили 0,9% и 0,34% соответственно, европейское и американское население — 3,6% и 2,4% соответственно. Считается, что именно в этом причина разницы в результатах исследований между Европой, Америкой и Японией. Японским пациентам также рекомендуется приостановить приём антиагрегантных препаратов перед операцией.

Число больных раком лёгких с коронарными стентами, которым требуется хирургическое вмешательство, увеличивается с каждым годом, но данных исследований большой выборки не хватает. Мы обнаружили, что независимо от того, поддерживает ли заключение исследования отмену антитромбоцитарных препаратов, из описания методов исследования всё же можно увидеть, что в реальной клинической работе в Европе, США и Азии большинство пациентов, перенёвших торакальную хирургию, приостанавливают приём пероральных антиагрегантных препаратов перед операцией, что отражает обеспокоенность торакальных хирургов и неприятие риска периоперационного кровотечения [6, 7, 13, 15, 16]. В нашем исследовании пациентам с новообразованиями лёгких с коронарными стентами, которым требовалось хирургическое вмешательство, было безопасно приостановить приём пероральных антитромбоцитарных препаратов перед операцией, и в периоперационном периоде не произошло ни одного СНССС или смерти. В этом исследовании у 90 пациентов (95,74%) хирургические операции представляли собой долевые и более сложные резекции и только 4 (4,25%) пациентам выполнили лобэктомии. Онкоассоциированный пациент всегда имеет склонность к гиперкоагуляции и объясняет отсутствие тромбозов стентов в нашем исследовании возможно следующим: во-первых, 95,74% пациентов было прооперировано в объёме резекции лёгкого методом видео торакоскопии, что является относительно миниинвазивным методом хирургического лечения, во-вторых, у всех пациентов онкологическое заболевание было верифицировано на ранних этапах (средний размер образования в лёгком составил  $29,79 \pm 23,26$  мм, отсутствовали отдалённые метастазы). Ранее были опубликованы исследования, касающиеся введения НМГ в виде «моста» у пациентов с имплантированными коронарными стентами, которым перед операцией был отменён антиагрегантный препарат (клопидогрел или тикагрелор) для снижения рисков кровотечения в раннем послеоперационном периоде, но результаты противоречат нашим выводам. Например, Wang B. С соавт. продемонстрировал снижение частоты периоперационного повреждения миокарда после операции на фоне терапии «моста» НМГ. По сравнению с группой мостовой терапии в группе без мостовой терапии в данном исследовании была значительно более высокая доля пациентов, лечившихся от двухсосудистого заболевания, и более низкая доля пациентов, лечившихся от однососудистого заболевания. Этот результат может быть одной из причин более высокой частоты пери-

перационного повреждения миокарда в группе без мостовой терапии. Более того, мостовая терапия НМГ не увеличила риск периоперационного большого кровотечения и снизила частоту периоперационного тромбоза глубоких вен [7]. Наша группа пациентов была более однородной (все пациенты, подвергнутые ангиопластике коронарных артерий, имели однососудистое стентирование), вероятно, с этим связано отсутствие тромбозов стентов в наших наблюдениях. Хотя в некоторых наших клинических наблюдениях НМГ использовался в качестве связующего звена с антикоагулянтами, его эффективность всё ещё была недостаточной для сравнения эффектов НМГ. Невозможно было сравнить влияние различных сроков прекращения приёма антитромбоцитарных препаратов на исходы в виду малого количества наблюдаемых пациентов. В настоящее время отсутствуют регламентирующие документы, прописывающие терапию «моста» у онкологических пациентов после реваскуляризации миокарда, а также отсутствуют маркеры гемостаза, указывающие на необходимость преведения терапии «моста», что было подтверждено в нашем исследовании на уровне стандартных коагуляционных тестов, не выявивших отклонений в сравнении с группой сравнения. Есть данные об антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов в раннем послеоперационном периоде на протяжении 10 дней для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, что было выполнено у пациентов из нашего наблюдения<sup>1</sup>.

В предшествующих исследованиях удалось выявить факторы риска ишемических миокардиальных событий (мостик НМГ, клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин., предоперационный гемоглобин  $< 10$  г/дл, сахарный диабет и периоперационное среднее артериальное давление) и факторы риска кровотечений в раннем послеоперационном периоде (мостик НМГ, клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин. и предоперационное количество тромбоцитов  $< 70 \times 10^9$  /л) [7], чего не удалось в нашем исследовании в связи с отсутствием ишемических событий и кровотечений. Врачам следует учитывать факторы риска при принятии решения о прекращении периоперационной антиагрегантной терапии или применении переходной терапии НМГ в периоперационный период. Согласно существующим рекомендациям, периоперационное управление

<sup>1</sup> Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. 2021. 51 с.

антитромботической терапией должно обсуждаться хирургом и кардиологом [5]. Несколько исследований показали, что риск периоперационных СНССС зависит от времени от стентирования коронарной артерии до несердечной операции. Однако оптимальное время для внесердечной операции всё ещё остается спорным, в связи с чем требуются дополнительные исследования в данном направлении.

### Выводы

Это ретроспективное исследование предоставляет обновленную информацию о практиче-

ских рекомендациях по периоперационному антитромботическому лечению у пациентов, которым коронарные стенты были имплантированы перед хирургическим лечением новообразования лёгкого. Наше исследование продемонстрировало безопасность приостановления приёма пероральных антитромбоцитарных препаратов перед операцией на лёгком, что не привело в периоперационном периоде к СНССС или смерти.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Powell B, Bolton WD. Management of Lung Cancer with Concomitant Cardiac Disease. *Thorac Surg Clin.* 2018;28(1):69-79. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.08.008>
2. Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Ганюков В.И. Краткосрочная двойная антитромбоцитарная терапия после коронарного стентирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(6):455-463. Tarasov R.S., Bokhan N.S., Ganyukov V.I. Short-term dual antiplatelet therapy after coronary artery stenting. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2021;14(6):455-463. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio202114061455>
3. Premji AM, Blegen MB, Corley AM, Ulloa J, Booth MS, Begashaw M, et al. Dual antiplatelet management in the perioperative period: updated and expanded systematic review. *Syst Rev.* 2023;12(1):197. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02360-9>
4. Howell SJ, Hoeks SE, West RM, Wheatcroft SB, Hoeft A; OBTAIN Investigators of European Society of Anaesthesiology (ESA) Clinical Trial Network. Prospective observational cohort study of the association between antiplatelet therapy, bleeding and thrombosis in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(2):170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.029>
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
6. Халирахманов АФ, Газиев ЭА, Зинченко СВ, Абашев АР. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с онкологическими заболеваниями. *Поволжский онкологический вестник.* 2018;9(5):56-61. Khalirahmanov A.F., Gaziev E.A., Zinchenko S.V., Abashev A.R. Percutaneous coronary interventions in oncology patients. *Volga Region Oncological Bulletin.* 2018;9(5):56-61. (In Russ.) eLIBRARY ID: 42452638 EDN: FDOTSH
7. Wang B, Su Y, Ma C, Xu L, Mao Q, Cheng W, et al. Impact of perioperative low-molecular-weight heparin therapy on clinical events of elderly patients with prior coronary stents implanted > 12 months undergoing non-cardiac surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Med.* 2024;22(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03391-2>
8. Huang W, Qi K, Chen Z, Li J. [Perioperative Outcomes of Patients Undergoing Pulmonary Resection for Lung Cancer after Coronary Stenting]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2020;23(1):36-40. (In Chinese). <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2020.01.06>
9. Hamana T, Otake H, Kuramitsu S, Shinozaki T, Ohya M, Horie K, et al. Association between cancer history and second-generation drug-eluting stent thrombosis: insights from the REAL-ST registry. *Thromb J.* 2023;21(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00503-5>
10. Rodriguez A, Guilera N, Mases A, Sierra P, Oliva JC, Colilles C; et al. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery: association with adverse events. *Br J Anaesth.* 2018;120(1):67-76. Erratum in: *Br J Anaesth.* 2018;120(5):1143-1144. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.012>
11. Zeng J, Yu J, Mei Q, Yuan Y, Zhang T, Mei L, et al. Percutaneous coronary intervention-lobectomy for Lung Cancer hybrid surgery: an initial case series. *Cardiooncology.* 2025;11(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40959-025-00317-6>
12. Cerfolio RJ, Minnich DJ, Bryant AS. General thoracic surgery is safe in patients taking clopidogrel (Plavix). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(5):970-976. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.051>
13. Yu WS, Jung HS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY, Lee CY. Safety of thoracoscopic surgery for lung cancer without interruption of anti-platelet agents. *J Thorac Dis.* 2015;7(11):2024-2032. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.40>
14. Stamenovic D, Schneider T, Messerschmidt A. Aspirin for patients undergoing major lung resections: hazardous or harmless?†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2024;28(4):535-541. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy255>
15. Atay SM, Correa AM, Hofstetter WL, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, et al. Perioperative Outcomes of Patients Undergoing Lobectomy on Clopidogrel. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(6):1821-1828. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2017.05.021>
16. Sonobe M, Sato T, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, et al. Management of patients with coronary stents in elective thoracic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(7):477-482. <https://doi.org/10.1007/s11748-011-0775-3>
17. Xin L, Song-lei A, Xuchen M, Shaoyan Z, Xinxin M, Dong L, et al. Clinical analysis of lung resection in patients treated with antiplatelet therapy. *Journal of Clinical Pulmonology.* 2014;19(12):2165-2167. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6663.2014.012.011>

## Информация об авторах

**Татаринцева Зоя Геннадьевна**, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»; врач-кардиолог высшей категории, ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3868-8061>; [z.tatarintseva@list.ru](mailto:z.tatarintseva@list.ru),

**Барбухатти Кирилл Олегович**, д.м.н., профессор, кардиохирург, заведующий отделением кардиохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

**Халафян Александр Альбертович**, д.т.н., профессор кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-1394-3011>.

**Акиншина Вера Александровна**, к.п.н., доцент кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>.

**Космачева Елена Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», заведующая кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5690-2482>, [kosmachova\\_h@mail.ru](mailto:kosmachova_h@mail.ru).

**Синельникова Мария Геннадьевна**, ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

## Information about the authors

**Zoya G. Tatarintseva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, cardiologist of the highest category, assistant of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Training and Teaching Staff, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3868-8061>, [z.tatarintseva@list.ru](mailto:z.tatarintseva@list.ru).

**Kirill O. Barbuhatti**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiac Surgeon, Head of the Department of Cardiac Surgery, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Training and Teaching Staff, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

**Alexander A. Khalafyan**, Dr. Sci. (Tech.), Professor of the Department of Applied Mathematics, Kuban State University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1394-3011>.

**Vera A. Akinshina**, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor of the Department of Applied Mathematics, Kuban State University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>.

**Elena D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for the Medical Department, , Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, Head of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Education and Training, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5690-2482>, [kosmachova\\_h@mail.ru](mailto:kosmachova_h@mail.ru).

**Maria G. Sinelnikova**, Resident of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the FPC and Teaching Staff, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Получено / Received: 21.01.2025

Принято к печати / Accepted: 24.05.2025

## ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ МЕТОДОМ ПЕСОЧНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПРОЖИВАЮЩИХ В СТАЦИОНАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ

С.Е. Глова<sup>1</sup>, О.А. Юдина<sup>2</sup>, Л.В. Бучукури<sup>2</sup>, Л.А. Хаишева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ГАУСОН РО «Ростовский дом-интернат №2 для престарелых и инвалидов», Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** оценить эффективность применения метода песочной терапии для коррекции повышенной тревожности у пациентов, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 116 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1–3, проживающих в ГАУСОН РО «Ростовский №2 ДИПИ». Средний возраст пациентов составил  $72,38 \pm 9,15$  года (56 мужчин и 60 женщин). Пациенты были рандомизированы на две группы: I группа — экспериментальная (получающую песочную терапию) — 58 пациентов, II группа — контрольная (получающую стандартную терапию, поддержку и уход) — 58 пациентов. Проведена оценка уровня тревожности с помощью «Шкала тревоги Гамильтона» и «Опросника тревоги в гериатрии», уровня приверженности к медикаментозной терапии ИБС с помощью шкалы комплаентности Мориски-Грин. Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при  $p < 0,05$ . **Результаты:** проведённое исследование оценки эффективности применения метода песочной терапии для коррекции повышенной тревожности у пациентов, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания, показало, что использование данного метода в течение 2 месяцев статистически значимо снижает уровень тревожности у пациентов с ИБС ( $p < 0,05$ ). Пациенты с ИБС, не приверженные к медикаментозной терапии ИБС, имеют статистически значимо большие показатели уровня тревожности ( $p < 0,05$ ). Установлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем тревожности и приверженностью к медикаментозной терапии у пациентов с ИБС, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания ( $p < 0,05$ ). **Заключение:** применение метода песочной терапии может способствовать улучшению психоэмоционального состояния и адаптации к новым условиям проживания, что свидетельствует о необходимости включения песочной терапии в комплекс психокоррекционных мероприятий для пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, песочная терапия, тревожность, стационарные учреждения социального обслуживания, психокоррекция, пожилые пациенты, психоэмоциональное состояние.

**Для цитирования:** Глова С.Е., Юдина О.А., Бучукури Л.В., Хаишева Л.А. Возможности коррекции повышенной тревожности методом песочной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):215-23. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-215-23.

**Контактное лицо:** Светлана Евгеньевна Глова, glova\_svetlana@mail.ru.

## POSSIBILITIES OF CORRECTING INCREASED ANXIETY BY SANDPLAY THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE LIVING IN INPATIENT SOCIAL SERVICE INSTITUTIONS

S.E. Glova<sup>1</sup>, O.A. Yudina<sup>2</sup>, L.V. Buchukuri<sup>2</sup>, L.A. Khaisheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov boarding house No. 2 for elderly and disabled people, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to evaluate the effectiveness of the sand therapy method for correcting increased anxiety in patients living in inpatient social service institutions. **Materials and methods:** a cross-sectional prospective study involved 116 patients with coronary heart disease, stable angina, functional class 1–4, living in the Rostov boarding house No. 2 for elderly and disabled people. The average age of patients was  $72,38 \pm 9,15$  years (56 men and 60 women). Patients were randomized into two groups: group 1 — experimental (receiving sand therapy) — 58 patients, and group 2 — control (receiving standard therapy,

support and care) — 58 patients. Anxiety levels were assessed using the Hamilton Anxiety Scale and the Geriatric Anxiety Questionnaire, and adherence levels were assessed using the Morisky-Greene Compliance Scale. Statistically significant were the differences in data and correlations between them at  $p < 0,05$ . **Results:** the conducted study assessing the effectiveness of the sand therapy method for correcting increased anxiety and influencing the level of adherence in patients living in inpatient social service institutions showed that the use of this method for 2 months statistically significantly reduces the level of anxiety in patients with coronary heart disease ( $p < 0,05$ ). Patients with coronary heart disease who are not adherent to therapy have statistically significantly higher levels of anxiety ( $p < 0,05$ ). A statistically significant negative correlation was established between the level of anxiety and adherence to therapy in patients with coronary heart disease living in inpatient social service institutions ( $p < 0,05$ ). **Conclusion:** the use of the sand therapy method can help improve the psychoemotional state and adaptation to new living conditions. The inclusion of sand therapy in a set of psychocorrectional measures for patients with coronary heart disease, carried out in inpatient social service institutions, can help improve the psychoemotional state and adaptation to new living conditions.

**Keywords:** coronary heart disease, sand therapy, anxiety, inpatient social service institutions, psychocorrection, elderly patients, psychoemotional state.

**For citation:** Glova S.E., Yudina O.A., Buchukuri L.V., Khaishcheva L.A. Possibilities of correcting increased anxiety by sandplay therapy in patients with ischemic heart disease living in inpatient social service institutions. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):215-23. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-215-23.

**Corresponding author:** Larisa A. Khaishcheva, glova\_svetlana@mail.ru.

## Введение

Проживание в стационарных учреждениях социального обслуживания (СУСО) часто сопряжено с рядом психоэмоциональных проблем у пациентов, таких как одиночество, социальная изоляция, снижение самооценки, потеря привычного образа жизни и, как следствие, повышенная тревожность [1, 2]. Хроническая тревожность негативно влияет на общее состояние здоровья, качество жизни и адаптацию к новым условиям. В связи с этим актуальным является поиск эффективных и доступных методов психокоррекции, направленных на снижение уровня тревожности у данной категории пациентов.

Песочная терапия — это психотерапевтический метод, использующий песок и миниатюрные предметы для создания трёхмерных композиций, отражающих внутренний мир человека [3]. Метод основан на юнгианской психологии и позволяет пациенту выразить свои чувства и переживания на символическом уровне, обойти вербальные защиты и получить доступ к бессознательным аспектам психики [4]. Песочная терапия имеет ряд преимуществ: невербальный характер, что делает её доступной для людей с ограниченными когнитивными и коммуникативными возможностями; безопасность и экологичность; возможность самовыражения и исследования собственных переживаний в поддерживающей среде [5, 6].

**Цель исследования** — оценить эффективность применения метода песочной терапии для коррекции повышенной тревожности у пациентов, проживающих в СУСО.

## Материалы и методы

В одномоментном проспективном исследовании приняли участие 116 пациентов с ИБС, ста-

бильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1–3, проживающих в ГАУСОН РО «Ростовский №2 ДИПИ» более 12 месяцев. Период наблюдения — 2 месяца. Исследование было одобрено Локальным Независимым Этическим Комитетом, перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие.

Средний возраст пациентов составил  $72,38 \pm 9,15$  года (56 мужчин и 60 женщин).

Критерии включения: пациенты с ИБС, стабильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1–3, наличие повышенной тревожности, отсутствие выраженных когнитивных нарушений, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие деменции на момент включения в исследование, а также противопоказания к использованию песочной терапии: эпилепсия, синдром навязчивых движений, аллергия на пыль и песок, бронхиальная астма в тяжёлой форме, туберкулёз, кожные заболевания и порезы на руках.

Диагноз ишемической болезни сердца устанавливался с учетом наличия критериев стабильной стенокардии (напряжения) (РКО, 2020) [7].

Наличие тревожности оценивалось клинико-психопатологическим методом с использованием стандартизированных психометрических шкал: «Шкалы тревоги Гамильтона» (Hamilton Anxiety Rating Scale; HARS), по которой наличие повышенной тревожности определялось как значения в 18 баллов и более; краткой формы «Опросника тревоги в гериатрии» (Geriatric Anxiety Inventory; GAI-SF), при которой тревога присутствует, если результат  $\geq 3$  балла [8, 9, 10].

Когнитивные показатели оценивались с помощью «Мини-теста оценки когнитивных функций» (Mini-Mental State Examination; MMSE).

Таблица / Table 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включённых в исследование**  
*Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study*

| Показатели                                | M ± SD / Me  | 95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n   | min   | max    |
|-------------------------------------------|--------------|------------------------------------------|-----|-------|--------|
| Возраст, M ± SD, лет                      | 72,38 ± 9,15 | 64,00 – 82,00                            | 116 | 46,00 | 98,00  |
| Длительность ИБС, Me, лет                 | 14,00        | 6,00 – 22,00                             | 116 | 2,00  | 41,00  |
| ИМТ, Me, кг/м <sup>2</sup>                | 27,14        | 25,31 – 29,16                            | 116 | 19,00 | 41,16  |
| Объем талии, Me, см                       | 96,00        | 86,00 – 114,00                           | 116 | 59,00 | 143,00 |
| САД, Me, мм рт. ст.                       | 127,00       | 129,00 – 147,00                          | 116 | 96,00 | 154,00 |
| ДАД, Me, мм рт. ст.                       | 76,00        | 72,00 – 89,00                            | 116 | 58,00 | 94,00  |
| ЧСС, Me, ударов в мин.                    | 68,00        | 65,00 – 77,00                            | 116 | 52,00 | 89,00  |
| Когнитивный функции (суммарный балл MMSE) | 26,67±6,13   | 24,00 – 30,00                            | 116 | 23,00 | 31,00  |
| Уровень тревожности по шкале HARS         | 24,37±5,28   | 18,00 – 35,00                            | 116 | 9,00  | 44,00  |
| Уровень тревожности по шкале GAI-SF       | 3,35±0,12    | 2,00-4,00                                | 116 | 1,00  | 5,00   |

Оценка по шкале MMSE ≤ 20 баллов, свидетельствовала о наличии деменции, являлась критерием исключения пациентов из исследования.

Пациенты были рандомизированы на две группы: I группа — экспериментальная (получающую песочную терапию, стандартную терапию, поддержку и уход) — 58 пациентов, II группа — контрольная (получающую стандартную терапию, поддержку и уход) — 58 пациентов. Стандартная терапия включала назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, антиагрегантов, гиполипидемических препаратов. Группы были сопоставимы по качественному и количественному составу терапии, что позволяло исключить непосредственное медикаментозное воздействие на изучаемые показатели (p<0,05).

В соответствии с рекомендуемой частотой проведения песочной терапии, пациенты экспериментальной группы получали 5 сессий песочной терапии в неделю в течение 8 недель, стандартную терапию, поддержку и уход, включающие социальные мероприятия, беседы с персоналом и другие виды досуговой деятельности [11].

Сессии песочной терапии проводились индивидуально под руководством квалифицированного психолога, владеющего методом песочной терапии. В процессе сессии пациентам предлагалось создать композицию в песочнице, используя песок и миниатюрные предметы, отражающие их чувства и переживания. После создания композиции проводилось обсуждение символического значения элементов и общего содержания песочной картины.

Контрольная группа: пациенты получали стандартную терапию, поддержку и уход, включающие социальные мероприятия, беседы с персоналом и другие виды досуговой деятельности.

Обследование пациентов включало первичную оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и жизни, общий клинический осмотр. Всех пациентов консультировал врач-психиатр и психолог. Оценка уровня тревожности проводилась до начала и после окончания курса терапии с использованием шкал HARS и GAI-SF.

Всем обследованным была проведена оценка сопутствующей патологии: гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), сахарный диабет (СД), антропометрическое исследование с вычислением индекса массы тела (ИМТ) и объема талии.

Оценка приверженности к медикаментозной терапии ИБС проводилась с помощью шкалы комплаентности Мориски-Грин [12]. Пациенты, набравшие 2 и более баллов, считались не приверженными к терапии ИБС.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel 2016 с применением оценки характера распределения данных (критерий Колмогорова — Смирнова), и представления их в виде M±SD или медианы интерквартильного интервала [Me, 95% ДИ / Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>] в зависимости от нормальности распределения. Качественные переменные представляли в виде относительной частоты объекта исследования (n, %). Для подтверждения статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента или Краскела – Уоллиса, качественные данные сравнивали с помощью критерия χ<sup>2</sup> Пирсона. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Пирсона, количественную меру тесноты связи оценивали по шкале Чеддока. Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при p<0,05.

Таблица / Table 2

**Анализ уровня тревожности по шкале HARS в зависимости от ФК ИБС**  
*Analysis of anxiety levels according to the HARS scale depending on the FC of coronary heart disease*

| Показатель | Категории | Шкала тревожности HARS |               |    | p     |
|------------|-----------|------------------------|---------------|----|-------|
|            |           | M ± SD                 | 95% ДИ        | n  |       |
| ИБС, ФК    | ФК I      | 24,31 ± 7,52           | 21,45 – 27,17 | 29 | 0,058 |
|            | ФК II     | 25,31 ± 7,91           | 22,63 – 27,98 | 46 |       |
|            | ФК III    | 28,49 ± 7,63           | 26,08 – 30,89 | 41 |       |

Таблица / Table 3

**Динамика уровня тревожности по шкале HARS у пациентов с ИБС**  
*Dynamics of anxiety level according to the HARS scale in patients with coronary heart disease*

|           | Шкала HARS |               |         | Шкала GAI-SF |               |         |
|-----------|------------|---------------|---------|--------------|---------------|---------|
|           | Исходно    | После лечения | p       | Исходно      | После лечения | p       |
| I группа  | 24,57±7,12 | 21,54±8,56    | p=0,04* | 3,39±0,76    | 3,05±0,85     | p=0,02* |
| II группа | 24,11±9,24 | 21,32±7,36    | p=0,61  | 3,24±0,92    | 3,21±0,79     | p=0,85  |

**Примечание:** \* — статистически значимый уровень различий при сравнении групп по критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ).  
**Note:** \* — statistically significant level of differences when comparing groups using the Student's t-test ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Пациенты, включённые в исследование, были в возрасте от 46 до 98 лет, в среднем их возраст составил  $72,38 \pm 9,15$  года (табл. 1), длительность ИБС — 14,0 лет [95% ДИ 6,00–22,00]. Средний индекс массы тела (ИМТ) соответствовал наличию избыточной массы тела  $27,14 \text{ кг/м}^2$  [95% ДИ 25,31 – 29,16], объём талии — 96,0 см, [95% ДИ 86,00–114,00].

Суммарный балл по школе MMSE составил  $26,67 \pm 6,13$ , что соответствует наличию лёгких когнитивных расстройств и отсутствию деменции. В 81,9% случаев у обследуемых пациентов было выявлено наличие тревожности, которая соответствовала среднему уровню ( $37 \pm 5,28$  балла).

При оценке сопутствующей патологии было установлено, что наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы: ГБ у пациентов экспериментальной группы в 94,8% случаев, у пациентов контрольной группы — в 93,1%, ХСН — в 58,6% и 62,1% случаев соответственно. СД регистрировался у пациентов экспериментальной группы в 29,3% случаев, у пациентов контрольной группы — в 27,5%. Патология дыхательной системы была представлена ХОБЛ у пациентов экспериментальной группы в 15,5% случаев, у пациентов контрольной группы — в 13,8%, БА — в 8,6% и 6,9% соответственно. Изучаемые группы были сопоставимы по наличию коморбидной патологии ( $p < 0,05$ ).

При сравнении уровня тревожности по шкале HARS в зависимости от функционального класса ИБС нам не удалось выявить статистически

значимых различий ( $p = 0,058$ , табл. 2), что позволило не разделять пациентов на группы в зависимости от функционального класса.

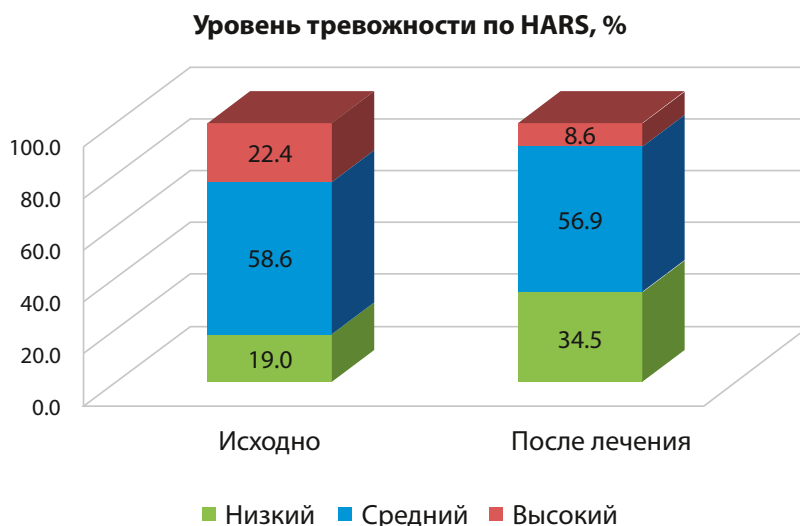
При анализе эффективности применения метода песочной терапии для коррекции повышенной тревожности у пациентов, проживающих в СУСО, установлено статистически значимое снижение уровня тревожности по шкале HARS в экспериментальной группе с  $24,57 \pm 7,12$  баллов исходно до  $21,54 \pm 8,56$  после лечения ( $p < 0,05$ , табл. 3). При сравнении уровня тревожности по шкале HARS в контрольной группе нами не было выявлено статистически значимых изменений до и после лечения ( $p \geq 0,05$ ).

Аналогичная динамика была получена и при оценке тревожности по шкале GAI-SF. В экспериментальной группе уровень тревожности статистически значимо снизился с  $3,39 \pm 0,76$  до  $3,05 \pm 0,85$  ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе исходно составил  $3,24 \pm 0,92$  балла, после лечения —  $3,21 \pm 0,79$  балла ( $p \geq 0,05$ ).

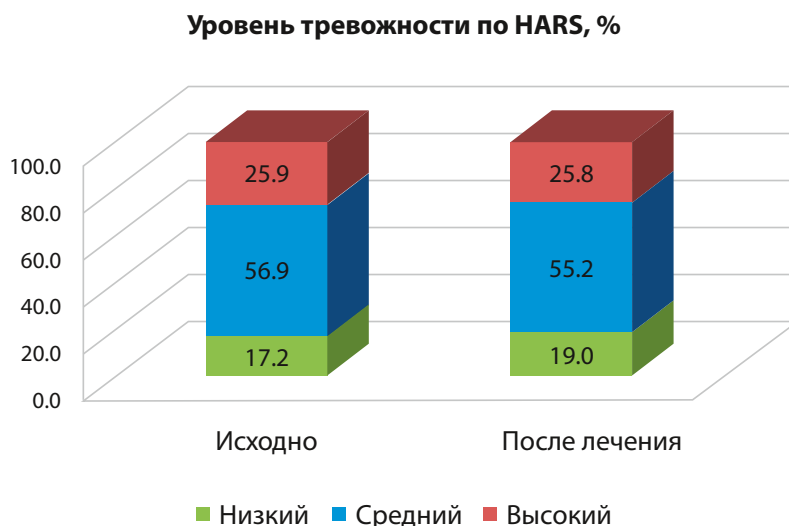
Анализ изменения уровня тревожности показал, что в экспериментальной группе наблюдения статистически значимо снизилось количество пациентов с высоким и увеличилось количество пациентов с низким уровнем тревожности ( $p < 0,05$ , рис. 1).

В контрольной группе статистически значимого изменения уровня тревожности установлено не было ( $p \geq 0,05$ , рис. 2).

Для оценки влияния повышенной тревожности на уровень приверженности к медикаментозной терапии ИБС был проведён анализ уровня тревожности по шкале HARS в зависимости



**Рисунок 1. Динамика уровня тревожности по шкале HARS у пациентов с ИБС экспериментальной группы**  
**Figure 1. Dynamics of anxiety level according to the HARS scale in patients with coronary heart disease of the experimental group**



**Рисунок 2. Динамика уровня тревожности по шкале HARS у пациентов с ИБС контрольной группы**  
**Figure 2. Dynamics of anxiety level according to the HARS scale in patients with coronary heart disease in the control group**

от приверженности пациентов с ИБС, включённых в исследование. По результатам шкалы комплаентности Мориски-Грин, все пациенты были разделены на приверженных к терапии (0 баллов), недостаточно приверженных к терапии (1 балл), не приверженных к терапии (2 и более баллов).

Установлено, что пациенты с ИБС, не приверженные к медикаментозной терапии, ИБС имели в 1,8 раза, а недостаточно приверженные — в 1,2 раза более высокие показатели уровня тревожности по шкале HARS по сравнению с пациентами, приверженными к терапии, ( $p < 0,001$ , табл. 4).

При корреляционном анализе оценки взаимосвязи уровня тревожности по шкале HARS и приверженности к медикаментозной терапии ИБС по шкале комплаентности Мориски-Грин

была установлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь заметной тесноты связи по шкале Чеддока, равная  $-0,665$  ( $p < 0,001$ ), заметная при оценке взаимосвязи (рис 3).

Наблюдаемая зависимость приверженности от уровня тревожности по шкале HARS описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Приверженность}} = -0,064 \times X_{\text{Шкала тревожности HARS}} + 4,088$$

При увеличении уровня тревожности по шкале HARS на 1 балл следует ожидать уменьшение приверженности к терапии ИБС по шкале комплаентности Мориски-Грин на 0,064 балла. Полученная модель объясняет 37,5% наблюдаемой дисперсии приверженности.

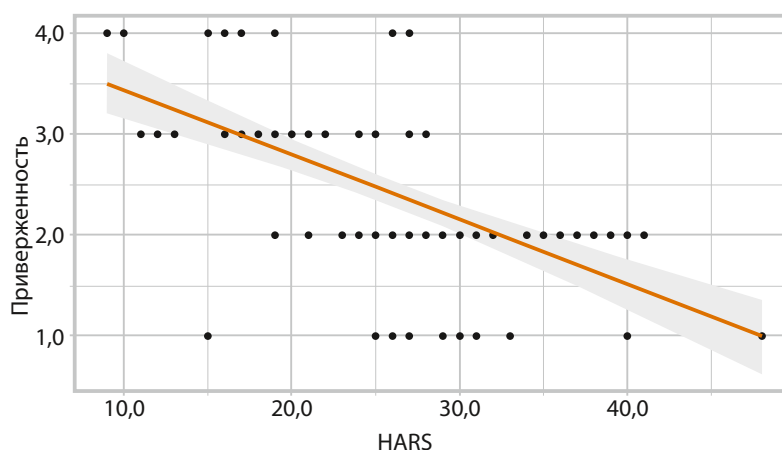
Таблица / Table 4

**Анализ уровня тревожности по шкале HARS в зависимости от уровня приверженности**  
**Analysis of the level of anxiety according to the HARS scale depending on the level of commitment**

| Показатель             | Категории                 | Шкала тревожности HARS |               |    | p                                                                                                                                   |
|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                           | M ± SD                 | 95% ДИ        | n  |                                                                                                                                     |
| Уровень приверженности | Приверженный              | 17,42 ± 6,26           | 13,44 – 21,39 | 17 | $p_{\text{Приверженный} - \text{Неприверженный}} < 0,001$<br>$p_{\text{Недостаточно приверженный} - \text{Неприверженный}} < 0,001$ |
|                        | Недостаточно приверженный | 20,83 ± 3,61           | 19,61 – 22,06 | 36 |                                                                                                                                     |
|                        | Неприверженный            | 31,47 ± 5,90           | 29,91 – 33,02 | 63 |                                                                                                                                     |

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Note:** \* — differences in indicators are statistically significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость приверженности по шкале комплаентности Мориски-Грин от уровня тревожности по шкале HARS**

**Figure 3. Graph of the regression function characterizing the dependence of commitment according to the Morisky-Green compliance scale on the level of anxiety according to the HARS scale**

## Обсуждение

Клинически значимая тревожность является распространённой проблемой для многих жителей учреждений длительного ухода, имеющих ИБС. Однако проблемы с тревожностью часто остаются невыявленными и не лечатся у этой группы населения [2]. Установлены механизмы, с помощью которых повышенная тревожность может оказывать влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирование ИБС. К ним относятся активация тромбоцитов, гиперфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), дисфункция эндотелия сосудов [13]. В большинстве случаев ГГНС является нейроэндокринным посредником нейронных и поведенческих реакций на стресс [14]. С точки зрения механизма, кортикотропин-рилизинг-фактор, высвобождаемый гипоталамусом, связывается с рецепторами кортикотропин-рилизинг-фактора 1 и 2 типов в передней доле гипофиза. Это активирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), что приводит к высвобождению глюкокортико-

идов (ГК) из коры надпочечников и активирует петлю отрицательной обратной связи с участием кортизола. Нарушение работы этой системы связано с повышенным риском депрессии и тревожных расстройств [15]. Интерлейкин-1 (IL-1) запускает высвобождение кортикотропин-рилизинг-фактора из паравентрикулярного ядра, впоследствии приводя к секреции АКТГ из передней доли гипофиза, который в свою очередь стимулирует секрецию глюкокортикоидов (ГК) из коры надпочечников [16].

Нарушение нейроэндокринной функции приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатической нервной системы, что способствует высвобождению ангиотензина II и ГК. В конечном итоге активация глюкокортикоидных рецепторов (ГР) приводит к повышенному риску развития ИБС. При увеличении кортикотропин-рилизинг-фактора увеличивается частота сердечных сокращений и сердечный выброс, что способствует повышению артериального давления за счёт стимуляции высвобождения норадреналина и адреналина. Появляется всё больше данных,

указывающих на то, что кортикотропин-рилизинг-фактор может напрямую регулировать зависимую от оксида азота вазодилатацию и проницаемость сосудов [17]. Симпатическая гиперфункция надпочечников приводит к повышению уровня катехоламинов в плазме крови, сужению сосудов, увеличению частоты сердечных сокращений и активации тромбоцитов [18].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли, IL-1 и IL-6, были признаны основными цитокинами, стимулирующими ГГНС, которые напрямую вызывают выработку кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе [19]. Стимуляция симпатической надпочечниковой системы приводит к ускоренной вазоконстрикции, повышению артериального давления, учащению сердечного ритма и усилению активации тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Установлена положительная корреляция между повышенным уровнем кортизола в утренней плазме крови и развитием ИБС [20].

Активация ГР оказывает влияние на функцию эндотелия посредством регуляции молекул адгезии, таких как молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), а также провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые приводят к выработке IL-6, IL-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. Кроме того, это влияет на сосудорасширяющий оксид азота и вазоконстрикторы (ангиотензин II или эндотелин 1) [21].

Таким образом, повышенная тревожность, изменяя работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, может вызывать повреждение эндотелия и способствовать возникновению и развитию ишемической болезни сердца [21].

Песочная терапия была основана в 1989 г. Дорой М. Калфф [22]. Теоретические модели терапевтического процесса в песочной терапии указывают на то, что этот подход позволяет пациентам выражать эмоциональное содержание, как сознательное, так и бессознательное, чтобы сделать его видимым и доступным для размышления [23]. В процессе преобразования эмоционального содержания в картину на подносе с песком пациенты могут непосредственно изменять и модифицировать свои внутренние мысли и эмоции, перестраивая свой внутренний мир и устанавливая порядок. Процесс песочной терапии характеризуется рядом сеансов, в которых клиент работает над своими психологическими проблемами, создавая серию картинок. Часто в таких процессах определённые элементы и символы появляются повторно на картинках, но их структура меняется в ходе терапии. Поскольку терапия начинается неструктурирован-

ным образом, она предоставляет возможности для пациентов освободиться от негативных и подавленных эмоций и выразить их, а также почувствовать себя принятыми в присутствии терапевта [22]. Опыт прикосновения к песку и фигурам во время создания картинки является приятным сенсорным опытом и способствует регрессивным процессам. Игра как естественное явление и часть саморегулирующихся функций психики обладает способностью регулировать неразрешённые конфликты и эмоции и погружать в процесс реструктуризации и реорганизации внутреннего мира. Также для людей с ограниченными физическими возможностями, потерявшими способность пользоваться своим телом, возможно использование приспособлений для песочной терапии [24], что поддерживает способность человека игре и обеспечивает возможность восстановления. Таким образом, процесс песочной игры обеспечивает сознательную личность средствами для решения конфликтов, травм, потерь, а также психическим содержанием, необходимым для дальнейшего развития личности [25].

Эффективность песочной терапии подтверждена нейровизуализирующими исследованиями, показывающими её положительное влияние на функционирование коры и подкорки головного мозга [26—29]. С помощью спектроскопии ближнего инфракрасного диапазона установлено, что песочная терапия способствует динамическому взаимодействию префронтальной и височной областей (лобно-височной сети), что позволяет объяснить, как песочная терапия способствует поиску и переработке воспоминаний с оптимальным уровнем когнитивного контроля [26]. Также обнаружена межмозговая синхронизация между терапевтом и пациентом во время песочной терапии, что, возможно, отражает нейронную основу эмпатии во время сеанса [3]. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии и оценки результатов у пациентов с генерализованным тревожным расстройством было обнаружено клиническое улучшение симптомов тревоги, связанное с улучшением функционирования лимбической системы и префронтальной коры головного мозга [27, 28].

Полученные нами результаты эффективности применения метода песочной терапии для коррекции повышенной тревожности у пациентов с ИБС, проживающих в СУСО подтверждаются международными клиническими исследованиями. В недавно опубликованном мета-анализе по оценке эффективности песочной терапии [29], в котором изучались эмоциональные и поведенческие результаты лечения детей и взрослых, проанализированы 40 исследований из восьми стран (включая в общей сложности

1284 участника), которые соответствовали стандартам качества и критериям включения. Был установлен статистически значимый эффект песочной терапии ( $RR=1,10$ ,  $p<0,05$ ), который сохранялся при интернализации, экстернализации. Как индивидуальные, так и групповые сессии песочной терапии были признаны эффективными, причем при индивидуальном лечении эффект был больше, чем при групповом. Также было установлено, что песочная терапия также улучшает результаты, если её добавлять к обычному лечению.

Плохая приверженность к терапии может негативно сказаться на эффективности лечения ИБС и привести к прогрессированию заболевания [30]. Несмотря на существование работ по определению факторов риска снижения приверженности к терапии у пациентов с ИБС, данные о соответствующем влиянии психической патологии и когнитивных нарушений ограничены. В отдельных работах отмечается связь снижения приверженности к терапии с такими личностными чертами, как гнев, тревожность и враждебность, что соответствует данным литературы о негативном влиянии типа личности D на приверженность к терапии у пациентов с ИБС [31]. Полученные нами

результаты также подтверждают наличие взаимосвязи между уровнем тревожности и приверженностью к медикаментозной терапии у пациентов с ИБС.

### Заключение

Проведённое исследование оценки эффективности применения метода песочной терапии для коррекции повышенной тревожности и влияния на уровень приверженности у пациентов, проживающих в СУСО показало, что использование данного метода в течение 2 месяцев статистически значимо снижает уровень тревожности у пациентов с ИБС. Пациенты с ИБС, не приверженные к медикаментозной терапии, имеют статистически значимо большие показатели уровня тревожности. Установлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем тревожности и приверженностью к медикаментозной терапии у пациентов с ИБС, проживающих в СУСО.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garcia M, Moazzami K, Almuwaqqat Z, Young A, Okoh A, Shah AJ, et al. Psychological Distress and the Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *JACC Adv.* 2024;3(2):100794. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100794>
2. Pifer MA, Segal DL, Jester DJ, Molinari V. Assessment of Anxiety in Long-Term Care Residents: Issues and Strategies. *Int J Aging Hum Dev.* 2021;93(3):807-833. <https://doi.org/10.1177/0091415020943321>
3. Akimoto M, Tanaka T, Ito J, Kubota Y, Seiyama A. Inter-Brain Synchronization During Sandplay Therapy: Individual Analyses. *Front Psychol.* 2021;12:723211. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.723211>
4. Loscalzo Y. Sandplay Therapy and Active Imagination: What Are the Similarities and Differences? Reflections about Jung's Writings on Active Imagination. *Behav Sci (Basel).* 2024;14(7):553. <https://doi.org/10.3390/bs14070553>
5. Li S, Lu Y, Wu J. Sandplay Therapy as a Complementary Treatment for Children with ADHD: A Scoping Review. *Issues Ment Health Nurs.* 2023;44(9):911-917. <https://doi.org/10.1080/01612840.2023.2249990>
6. Punnett A, Canfield M. Changes in verbalizations during sandplay: an empirical study. *J Anal Psychol.* 2020;65(3):497-518. <https://doi.org/10.1111/1468-5922.12597>
7. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
8. *Клинические тесты в гериатрии: Методические рекомендации.* Под ред. Ткачевой О.Н. М.: Прометей; 2019. Tkacheva O.N., ed. *Klinicheskie testy v geriatrii: Metodicheskie rekomendatsii.* Moscow: Prometei; 2019. (In Russ.)
9. Johnco C, Knight A, Tadic D, Wuthrich VM. Psychometric properties of the Geriatric Anxiety Inventory (GAI) and its short-form (GAI-SF) in a clinical and non-clinical sample of older adults. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(7):1089-1097. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001586>
10. Byrne GJ, Pachana NA. Development and validation of a short form of the Geriatric Anxiety Inventory--the GAI-SF. *Int Psychogeriatr.* 2011;23(1):125-131. <https://doi.org/10.1017/S1041610210001237>
11. Dong J, Liu L, Liang Q. Analysis of mental health problems of hospitalized sick adolescents guided by psychology and intervention with sandplay therapy. *Curr Psychol.* 2024;43:18960-18970. <https://doi.org/10.1007/s12144-024-05704-3>
12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
13. Xu L, Zhai X, Shi D, Zhang Y. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments. *Front Psychiatry.* 2024;15:1328048. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1328048>
14. Bao AM, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in depression focus on the human postmortem hypothalamus. *Vitam Horm.* 2010;82:339-365. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(10\)82018-7](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(10)82018-7)
15. Kim JS, Kim JH, Eo H, Ju IG, Son SR, Kim JW, et al. Inulae Flos has Anti-Depressive Effects by Suppressing Neuroinflammation

- and Recovering Dysfunction of HPA-axis. *Mol Neurobiol.* 2024;61(10):8038-8050.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-024-04094-8>
16. Suliman I, Almkainzi HA, Alsubaie AM, Alqahtani FN, Alkhudairy FA, Alrodman O, et al. The Prevalence of Depression in Survivors of Acute Myocardial Infarction and Gender Differences in King Abdulaziz Medical City (KAMC), Riyadh. *Cureus.* 2024;16(4):e57456.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.57456>
  17. Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Mol Psychiatry.* 2020;25(5):1130-1140.  
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0501-6>
  18. Cherian K, Schatzberg AF, Keller J. HPA axis in psychotic major depression and schizophrenia spectrum disorders: Cortisol, clinical symptomatology, and cognition. *Schizophr Res.* 2019;213:72-79.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.003>
  19. Varghese TP, Chand S, Varghese NM, Singh R, Yadav SK. Interplay of inflammatory biomarkers in heart disease patients with depressive symptoms: An update. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(3):102352.  
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102352>
  20. Crawford AA, Soderberg S, Kirschbaum C, Murphy L, Eliasson M, Ebrahim S, et al. Morning plasma cortisol as a cardiovascular risk factor: findings from prospective cohort and Mendelian randomization studies. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):429-438.  
<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0161>
  21. Feng LS, Wang YM, Liu H, Ning B, Yu HB, Li SL, et al. Hyperactivity in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: An Invisible Killer for Anxiety and/or Depression in Coronary Atherosclerotic Heart Disease. *J Integr Neurosci.* 2024;23(12):222.  
<https://doi.org/10.31083/j.jin2312222>
  22. Kaff DM. The sandplay: A contribution from C. G. Jung's point of view on child therapy. *Journal of Sandplay Therapy.* 2007;16(2):49-53.  
<https://doi.org/10.61711/jst.2007.16.2.592>
  23. Roesler C. Sandplay therapy: An overview of theory, applications and evidence base. *The Artin Psychotherapy.* 2019;64;84-94.  
<https://doi.org/10.1016/jaip.2019.04.001>
  24. Dermott DM. Assisted sandplay therapy: Bridging the way for persons with physical disabilities. *Journal of Sandplay Therapy.* 2024;33(1):45-56.  
<https://doi.org/10.61711/jst.2024.33.1.645>
  25. Freedle LR. Sandplay therapy: An evidence-based treatment. *Journal of Sandplay Therapy.* 2022;31(1):129-136.  
<https://doi.org/10.61711/jst.2022.31.1.898>
  26. Akimoto M, Furukawa K, Ito J. Exploring the sandplayer's brain: A single case study. *Archives of Sandplay Therapy.* 2018;30(3):73-84.
  27. Foo M, Freedle L, Sani R, Fonda G. The Effect of Sandplay Therapy on the Thalamus in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Case Report. *International Journal of Play Therapy.* 2020;29(4):191-200.  
<https://doi.org/10.1037/pla0000137>
  28. Foo M, Pratiwi A. The effectiveness of sandplay therapy in treating patients with generalized anxiety disorder with childhood trauma using magnetic resonance spectroscopy to examine choline level in the dorsolateral prefrontal cortex and centrum semiovale. *International Journal of Play Therapy.* 2021;30(3):177-186.  
<https://doi.org/10.1037/pla0000162>
  29. Wiersma JK, Freedle LR, McRoberts R, Solberg KB. A meta-analysis of sandplay therapy treatment outcomes. *International Journal of Play Therapy.* 2022;31(4):197-215.  
<https://doi.org/10.1037/pla0000180>
  30. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(6):3603.  
Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part I: Patient adherence to treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(6):3603. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3603>
  31. Волель Б.А., Трошина Д.В., Фомичева А.В., Гогниева Д.Г., Богданова Р.С., Копылов Ф.Ю., и др. Влияние психических расстройств на приверженность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020;13(6):530-538.  
Volel' BA, Troshina DV, Fomicheva AV, Gogniyeva DG, Bogdanova RS, Kopylov FYu, Syrkina EA. Impact of mental disorders on adherence to therapy in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2020;13(6):530-538. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/kardio202013061530>

## Информация об авторах

**Глова Светлана Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, [glova\\_svetlana@mail.ru](mailto:glova_svetlana@mail.ru).

**Юдина Ольга Александровна**, заместитель директора по медицинской части ГАУСОН РО «Ростовский дом-интернат №2 для престарелых и инвалидов», Ростов-на-Дону, Россия.

**Бучукури Лариса Васильевна**, директор ГАУСОН РО «Ростовский дом-интернат №2 для престарелых и инвалидов», Ростов-на-Дону, Россия.

**Хаишева Лариса Анатольевна**, д.м.н., заведующий кафедрой терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

## Information about the authors

**Svetlana E. Glova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Therapy, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [glova\\_svetlana@mail.ru](mailto:glova_svetlana@mail.ru).

**Olga A. Yudina**, Deputy Director for Medical Services, The Rostov boarding house No. 2 for elderly and disabled people, Rostov-on-Don, Russia.

**Larisa V. Buchukuri**, Director, The Rostov boarding house No. 2 for elderly and disabled people, Rostov-on-Don, Russia.

**Larisa A. Khaisheva**, MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 31.03.2025

Принято к печати / Accepted: 29.05.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-24-31

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И.Ф. Шлык, И.И. Андреева, М.Н. Моргунов, М.В. Харитонов, Д.Ю. Беседина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучить цитокиновый профиль у пациентов с коронарным кальцинозом разной степени выраженности без клинических проявлений ИБС. **Материалы и методы:** в исследование были включены 68 пациентов мужского пола, сопоставимых по возрасту, из них 25 человек с коронарным атерокальцинозом — соответствующие группе умеренного риска (I группа), 23 человека с коронарным атерокальцинозом — соответствующие группе высокого риска (II группа) и 20 респондентов группы контроля без клинических проявлений ИБС, которым рассчитывали коронарный индекс по методике Агатстона. Критериями исключения были сахарный диабет, онкопатология, заболевания соединительной ткани, хронические вирусные инфекции. Оценка коронарного кальция (КК) и расчёт индекса Агатстона проведены с помощью программного обеспечения для расчёта коронарного кальция Smart Score. Исследование цитокинов сыворотки крови (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, FNO-α и IFN-γ) проводили с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). **Результаты:** выявлены повышенные значения провоспалительных цитокинов в обеих группах коронарного кальциноза. Оценка индексов соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным отражает поляризацию цитокинового профиля у пациентов с коронарным кальцинозом по провоспалительному пути, превалирование противовоспалительного резерва у пациентов с менее выраженным кальцинозом коронарных артерий. **Заключение:** продемонстрирована комплексная оценка цитокинового профиля у пациентов с различной степенью выраженности коронарного кальциноза без клинических проявлений ИБС, показывающая преобладание провоспалительного ответа в обеих группах при сохранности супрессивных иммунорегуляторных эффектов у пациентов с менее выраженным коронарным кальцинозом. Полученные данные не являются однозначными ввиду особенностей плейотропного эффекта цитокинов, что требует сопоставления результатов с количественными и функциональными показателями иммунокомпетентных клеток, ответственных за их синтез.

**Ключевые слова:** кальциноз коронарных артерий, цитокиновый профиль, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, риск развития ИБС, коронарный индекс.

**For citation:** Шлык И.Ф., Андреева И.И., Моргунов М.Н., Харитонов М.В., Беседина Д.Ю. Цитокиновый профиль пациентов с кальцинозом коронарных артерий без ишемической болезни сердца. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):24-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-24-31.

**Corresponding author:** Ирина Федоровна Шлык, sushkinaif@mail.ru.

## CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY CALCIFICATION WITHOUT ISCHEMIC HEART DISEASE

I.F. Shlyk, I.I. Andreeva, M.N. Morgunov, M.V. Kharitonova, D.Yu. Besedina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to study the cytokine profile in patients with coronary calcification of varying severity, without clinical manifestations of coronary artery disease. **Materials and methods:** the study included 68 male patients matched for age, including 25 people with coronary atherocalcinosis — corresponding to the moderate-risk group (group 1), 23 people with coronary atherocalcinosis — corresponding to the high-risk group (group 2) and 20 respondents of the control group, without clinical manifestations of coronary artery disease, for whom the coronary index was calculated using the Agatston method. Exclusion criteria were: diabetes mellitus, oncopathology, connective tissue diseases, chronic viral infections. Coronary calcium (CC) assessment and Agatston index calculation were performed using Smart Score software for coronary calcium calculation. Serum cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, FNO-α and IFN-γ) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA) with Cytokine test systems from Cytokine LLC, St. Petersburg, Russia. Statistical analysis of the study results was performed using Statistica 12.0 (StatSoft, USA). **Results:** elevated proinflammatory cytokine values were detected in both coronary calcification groups. Assessment of proinflammatory to antiinflammatory cytokine ratio indices reflects polarization of the cytokine profile in patients with coronary calcification via the proinflammatory pathway and prevalence of anti-inflammatory reserve in patients with less severe coronary artery calcification. **Conclusion:** a comprehensive assessment of the cytokine profile in patients with varying degrees of coronary calcification without clinical manifestations of coronary artery disease is demonstrated, showing the predominance of the proinflammatory response in both groups while maintaining suppressive immunoregulatory effects in patients with less pronounced coronary calcification. The data obtained are not unambiguous due to the peculiarities of the pleiotropic effect of cytokines, which requires a comparison of the results with quantitative and functional indicators of immunocompetent cells responsible for their synthesis.

**Keywords:** coronary artery calcification, cytokine profile, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, risk of coronary artery disease, coronary index.

**For citation:** Shlyk I.F., Andreeva I.I., Morgunov M.N., Kharitonova M.V., Besedina D.Yu. Cytokine profile of patients with coronary artery calcification without ischemic heart disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):24-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-24-31.

**Corresponding author:** Irina F. Shlyk, sushkinaif@mail.ru.

## Введение

Кальциноз коронарных артерий, является одним из этапов развития атеросклероза, протекающий, как правило, синхронно с депозицией кальция в субинтимальном слое артерий [1]. Кальцификация интимы является активным процессом, ассоциированным с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как старение, сахарный диабет, гиперлипидемия, местных факторов, которые стимулируют её образование [2]. Возникает данный патологический процесс в результате преципитации кальция, вызванной активностью хондроцитоподобных клеток, и воспалительным каскадом, активируемым макрофагами, моноцитами и локальным высвобождением различных цитокинов [3]. Кальцификация коронарных артерий представляет междисциплинарную проблему, которая влияет на исход лечения не только консервативного, но и хирургического. В связи с этим определение коронарного кальция является прогностическим маркером, для определения дальнейшей тактики ведения пациентов как при наличии предтестовой вероятности ИБС, так и при доказанной ИБС. Так, например, шкала SYNTAX II, позволяющая принять решение о методе реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС, коронарном стентировании или шунтировании, учитывающая коронарный кальциноз и сопутствующую патологию [4]. Однако данная шкала применяется непосредственно уже на стадии лечения значимого коронарного атеросклероза и не влияет на его вторичную профилактику. Важным в стратификации риска сердечно-сосудистых событий является не только оценка исхода активного атеросклероза, а именно кальциноза артерий, но и процессов, лежащих в основе его развития. В настоящее время одной из ведущих теорий атеросклероза признается ответ иммунной системы на повреждение, изучается и дополняется эта теория данными

ми о клеточном, гуморальном иммунном ответе, цитокинах [5]. Однако работ, которые раскрывали бы те или иные звенья иммунного ответа у пациентов с коронарным кальцинозом, немного, и они носят противоречивый характер. При этом высказывается мнение о роли воспалительных цитокинов, инициирующих остеогенную дифференцировку и минерализацию сосудистой стенки, но не отражается одномоментное исследование противовоспалительных цитокинов [6].

**Цель исследования** — изучение цитокинового профиля у пациентов с коронарным кальцинозом разной степени выраженности без клинических проявлений ИБС.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках государственного задания Минздрава России. В исследование были включены пациенты с коронарным атеросклерозом без клинических проявлений ИБС, которым проведена мультиспиральная компьютерная томография, синхронизированная с ЭКГ, и рассчитан коронарный индекс (КИ) по методике Агатстона, где низкий риск — 0–10 ЕД., умеренный риск — 11–100 ЕД., высокий риск — 101–400 ЕД., очень высокий риск —  $\geq 401$  ЕД [7]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. В исследовании приняли участие 68 пациентов мужского пола, из них 25 человек с коронарным атерокальцинозом — соответствующие группе умеренного риска (I группа), 23 человека с коронарным атерокальцинозом — соответствующие группе высокого риска (II группа) и 20 респондентов группы контроля, у которых нет клинических и инструментальных признаков коронарного атеросклероза, по данным СКТ коронарных артерий, сопоставимых по возрасту ( $54,2 \pm 1,6$ ;  $55,9 \pm 1,2$  и  $53,7 \pm 1,2$  соответственно,  $p_{\text{мн.}} = 0,36$ ).

Таблица / Table 1

**Уровень коронарного кальция и липидного профиля у пациентов с коронарным кальцинозом**  
**Coronary calcium level and lipid profile in patients with coronary calcification**

| Показатель (целевой уровень)<br><i>Indicator (target level)</i>                            | I группа<br><i>Group 1</i><br>(n=25) | II группа<br><i>Group 2</i><br>(n=23) | p     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Индекс коронарного кальция, ЕД (отсутствие)<br><i>Coronary calcium index, ED (absence)</i> | 40,3±5,71                            | 262,6±19,4                            | 0,001 |
| Общий холестерин, ммоль/л (менее 4,0)<br><i>Total cholesterol, mmol/l (less than 4.0)</i>  | 4,5±0,1                              | 5,5±0,6                               | 0,29  |
| ЛПВП, ммоль/л (более 1,2)<br><i>HDL, mmol/l (more than 1.2)</i>                            | 1,1±0,02                             | 1,0±0,04                              | 0,6   |
| ЛПНП, ммоль/л (менее 1,8)<br><i>LDL, mmol/L (less than 1.8)</i>                            | 2,8±0,15                             | 3,1±0,22                              | 0,4   |
| Триглицериды, ммоль/л (менее 1,7)<br><i>Triglycerides, mmol/l (less than 1.7)</i>          | 1,6±0,1                              | 1,59±0,1                              | 0,94  |
| Индекс атерогенности<br><i>Atherogenicity index</i>                                        | 2,9±0,1                              | 4,1±0,3                               | 0,08  |

**Примечание:** значение p полученное при сравнении I и II групп. Уровень достоверности принимался при значении  $p \leq 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm m$ .

**Note:** p-value obtained by comparing group 1 and group 2. The significance level was accepted at  $p \leq 0.05$ . Data are presented as  $M \pm m$ .

Пациенты обеих групп имели факторы риска атеросклероза (артериальная гипертензия, дислипидемия), а вошедших во II группу отличал фактор курения. Из фармакологического анамнеза: пациенты обеих групп не принимали гиполлипидемические препараты. Критериями исключения были сахарный диабет, онкопатология, заболевания соединительной ткани, хронические вирусные инфекции. Всеми участниками исследования было подписано добровольное информированное согласие на участие и проведение необходимых исследований. С целью рандомизации групп была проведена спиральная компьютерная томография (СКТ) коронарных артерий и аорты (спиральный компьютерный томограф Revolution EVO, GE Healthcare) пациентам которым определены показания для этого исследования. Оценка коронарного кальция (КК) и расчёт индекса Агатстона проведены с помощью программного обеспечения для расчёта коронарного кальция Smart Score. Исследование цитокинов сыворотки крови (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, FNO-α и IFN-γ) проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (анализатор «Униплан» АИФР-01, ЗАО «Пикон», РФ) с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия. Липидный профиль оценивали с помощью анализатора Konelab Prime 60i, США и реагентов «Холестерин общий», «Холестерин ЛПНП», «Холестерин ЛПВП», «Набор реагентов для определения триглицеридов GPO-PAP», производство НПФ Абрис плюс, Россия. Расчет индекса атерогенности

осуществляли следующим способом  $IA = (OXC - ЛПВП) / ЛПВП$ . Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Показатели в группах представлены средним выборочным значением ( $M$ ) со стандартной ошибкой ( $m$ ). Нормальность распределения значений в выборках проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения показателей в трёх группах использовали дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса. При попарном сравнении вводили поправку на число сравниваемых групп по Тьюки.

## Результаты

Известно, что кальциноз коронарных артерий взаимосвязан с дислипидемией и другими факторами риска атеросклероза. В таблице 1 представлен индекс коронарного кальция, измеренный в обеих группах наблюдения, где отмечено большее значение во II группе с умеренно повышенным риском развития ИБС. Не менее интересным представляется анализ липидного профиля, отражающего повышенные относительно целевых показателей значения проатерогенных липидов (ЛПНП, ТГ) и снижение ЛПВП. При этом значимых различий между I и II группами не выявлено.

Анализируя противовоспалительный цитокиновый профиль групп с коронарным кальцинозом в сопоставлении с контрольной, мы отмечаем значимое повышение IL-4 в I группе,

Таблица / Table 2

**Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с коронарным кальцинозом  
в сравнении с контролем**  
*Serum cytokine levels in patients with coronary calcification compared to controls*

| Показатели<br><i>Indicators</i>                                    | Контроль,<br><i>Control</i><br>(n=20) | I группа<br><i>Group 1</i><br>(n=25) | II группа<br><i>Group 2</i><br>(n=23) | p,<br>контроль и I<br>группа / <i>con-<br/>trol and group 1</i> | p, контроль<br>и II группа /<br><i>control and<br/>group 2</i> | p,<br>I группа<br>и II группа /<br><i>group 1<br/>and group 2</i> |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| IL-4, пг/мл<br><i>IL-4, pg/ml</i>                                  | 2,89±0,3                              | 6,29±0,2                             | 4,72±0,5                              | 0,002                                                           | 0,12                                                           | 0,2                                                               |
| IL-10, пг/мл<br><i>IL-10, pg/ml</i>                                | 5,01±0,3                              | 19,9±0,9                             | 10,5±0,2                              | 0,0001                                                          | 0,0001                                                         | 0,04                                                              |
| TNFα, пг/мл<br><i>TNFα, pg/ml</i>                                  | 1,62±0,1                              | 1,71±0,4                             | 2,24±0,8                              | 0,69                                                            | 0,77                                                           | 0,99                                                              |
| IL-6, пг/мл<br><i>IL-6, pg/ml</i>                                  | 2,06±0,2                              | 4,57±0,1                             | 5,21±0,1                              | 0,04                                                            | 0,001                                                          | 0,28                                                              |
| IL-17, пг/мл<br><i>IL-17, pg/ml</i>                                | 1,86±0,3                              | 19,7±0,2                             | 21,27±1,1                             | 0,001                                                           | 0,001                                                          | 0,98                                                              |
| IFNγ, пг/мл<br><i>IFNγ, pg/ml</i>                                  | 7,02±0,4                              | 18,72±1,1                            | 20,45±1,2                             | 0,0001                                                          | 0,0001                                                         | 0,67                                                              |
| <b>Индекс соотношения цитокинов</b><br><i>Cytokine Ratio Index</i> |                                       |                                      |                                       |                                                                 |                                                                |                                                                   |
| IFNγ/IL-4                                                          | 2,37±0,1                              | 3,44±0,41                            | 4,95±0,57                             | 0,0001                                                          | 0,0001                                                         | 0,36                                                              |
| IFNγ/IL-10                                                         | 1,4±0,05                              | 0,94±0,3                             | 1,94±0,07                             | 0,06                                                            | 0,04                                                           | 0,03                                                              |
| IL-17/IL-4                                                         | 0,65±0,1                              | 3,11±0,7                             | 4,5±0,81                              | 0,005                                                           | 0,007                                                          | 0,78                                                              |
| IL-17/IL-10                                                        | 0,37±0,02                             | 0,98±0,03                            | 2,05±0,05                             | 0,03                                                            | 0,005                                                          | 0,89                                                              |

**Примечание:** значение p полученное при сравнении групп. Уровень достоверности принимался при значении  $p \leq 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm m$ .

**Note:** p-value obtained when comparing groups. The significance level was accepted at  $p \leq 0.05$ . Data are presented as  $M \pm m$ .

при этом во II группе намечена лишь тенденция к его повышению, различий в содержании данного цитокина между группами I и II не выявлено (табл. 2). Содержание IL-10 в группе умеренного риска в 4 раза выше, чем в группе контроля, и в 2 раза выше, чем в группе высокого риска.

При сопоставительном анализе провоспалительного профиля не отмечено значимого отличия в содержании TNFα в обеих группах коронарного кальциноза и контрольной. Содержание IL-6 в сыворотке крови значимо выше в I и II группах по сравнению с контролем. Обращает внимание значительное повышение уровня IL-17 в обеих группах с коронарным кальцинозом, превышающее в 10 раз его содержание относительно группы контроля. Повышение более чем в 2 раза провоспалительного потенциала в обеих группах коронарного кальциноза подтверждает сывороточное содержание IFNγ (в сравнении с контролем).

Помимо констатации количественного содержания цитокинов, нами проведена оценка соотношения про- и противовоспалительных ци-

токинов. На рисунке наглядно представлены показатели соотношения количественных параметров провоспалительных цитокинов IFNγ и IL-17 к содержанию противовоспалительных медиаторов, для отражения цитокинового баланса. В таблице 2 отражены значения уровня достоверности при сравнении с данными индексов в группах. Рассматривая в исследуемых группах соотношение IFNγ к IL-4 следует отметить значение более 1 как в контрольной, так и в группах с коронарным кальцинозом разной степени выраженности. Неоднозначны изменения IFNγ к IL-10, где значения больше 1 отмечены в группе контроля и II группе, при этом в I группе этот параметр менее 1. При оценке соотношения IL-17 к IL-4 и IL-10 в группе контроля выявлено преобладание противовоспалительной активности двух цитокинов. В группах с коронарным кальцинозом отмечено повышение провоспалительного потенциала за счёт уровня IL-17, причём чем более выражен коронарный кальциноз, тем больше этот индекс.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно отметить неоднозначное

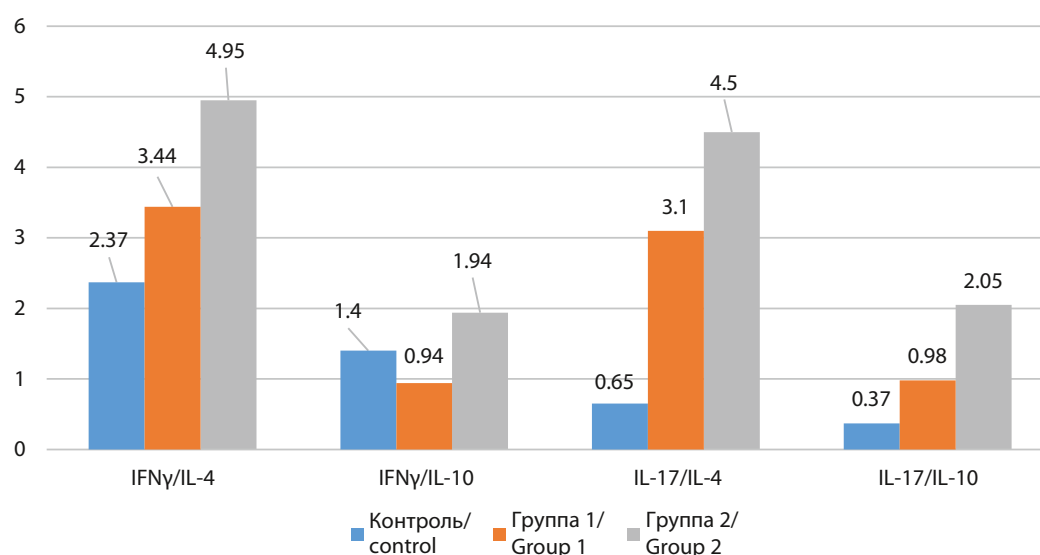


Рисунок. Иммунорегуляторные индексы в сравниваемых группах  
Figure. Immunoregulatory indices in the compared groups

изменение цитокинового баланса у пациентов с коронарным кальцинозом.

### Обсуждение

Роль различных цитокинов и их рецепторов в развитии атеросклероза на разных этапах, изучается длительное время, в том числе и в экспериментальных работах [8]. Известно, что для IL-4 характерна антиатерогенная роль, т.к., являясь медиатором Th2, данный цитокин переключает иммунный ответ к синтезу антител с изотипа IgM на IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности [9]. Данное положение отражено в работе Wang C. и соавт., где было показано, что уровень IL-4 значительно ниже в группе без ИБС [10]. В анализируемой литературе не найдены работы, изучающие циркулирующий в сыворотке крови IL-4 у пациентов с коронарным кальцинозом, отмечена лишь роль в эксперименте *in vitro* в подавлении синтеза остеопротегерина (фактор минерализации) гладкомышечными клетками коронарных артерий [11]. Таким образом, можно предположить, что, блокируя окисленные ЛПНП, принимающих прямое участие в воспалении при атеросклерозе и кальцинозе, повышенный уровень IL-4 в группе с меньшим уровнем индекса коронарного кальция свидетельствует о его защитной роли. Изучая роль противовоспалительного цитокина IL-10, мы отметили его значимое повышение в группах с коронарным кальцинозом, причем в I группе сывороточный уровень IL-10 был значимо выше, чем в группе с более

выраженным кальцинозом. Полученные результаты сопоставимы с выводами крупномасштабного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), где было отмечено большее содержание IL-10 у пациентов с индексом коронарного кальция более 0 ЕД [12]. Возможно, это связано с активацией Т-регуляторных лимфоцитов, основным продуктом синтеза которых является противовоспалительный цитокин - IL-10, и подавлением синтеза макрофагами остеопонтин (кальцифицирующего агента) [13]. В другом исследовании была показана прямая корреляционная связь IL-10 с повышением уровня TNF $\alpha$  и коронарным кальцинозом, что подтверждает супрессивную роль IL-10 [14]. Однако встречаются и противоречивые данные о том, что более высокие уровни IL-10 связаны с более низкой атеросклеротической нагрузкой на коронарные артерии, но не с общим объемом коронарной кальцификации [15]. Данный факт может служить предметом научных исследований и дискуссий. Значения IL-6, IL-17 и IFN $\gamma$  достоверно выше в обеих группах наблюдения по сравнению с контролем, при этом в группе с индексом коронарного кальция более 100 ЕД, отмечалась лишь тенденция к повышению по сравнению с I группой. Отсутствие разницы между I и II группами может свидетельствовать об отсутствии значимости в степени коронарного кальциноза и содержания провоспалительных цитокинов. Обращает на себя внимание сопоставимый уровень TNF $\alpha$  во всех исследуемых группах, что противоречит результатам работ других авторов, так как TNF $\alpha$ , являясь плейо-

тропным цитокином, играет ключевую роль в сосудистой кальцификации, секретируется в основном макрофагами в ответ на такие факторы, как окисленный ЛПНП и повреждённый внеклеточный матрикс. В различных экспериментальных работах была продемонстрирована роль  $\text{TNF}\alpha$ , который способствует остеобластической дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов за счёт активации факторов транскрипции посредством циклического АМФ. Более того, известно, что остеопротегерин, являясь растворимым рецептором суперсемейства  $\text{TNF}\alpha$ , способствует кальцификации артерий, усиливает экспрессию целого ряда провоспалительных цитокинов [16]. Напротив,  $\text{TNF}\alpha$  не обнаруживается в нормальной сосудистой интиме и липидных полосках и не превышает нормальных значений в сыворотке крови, в связи с чем мы можем предположить, что в наших группах с коронарным кальцинозом имеет место начальный этап развития атеросклероза, что и обуславливает отсутствие клинических проявлений ИБС и, соответственно, повышение  $\text{TNF}\alpha$ , так как значительное количество работ отражает увеличение содержания этого цитокина именно у пациентов с острым коронарным синдромом и клинически манифестированными вариантами стабильной ИБС. Клинические данные показывают, что уровень сывороточного IL-6 повышен у пациентов с коронарной кальцификацией. Цитокин способствует остеогенной сосудистой кальцификации, вызывая дифференцировку гладких миоцитов в остеобластоподобные клетки [17] путём активации лиганда  $\text{NF}\kappa\text{B}$  – RANKL, запускающего синтез и экспрессию интерлейкина  $1\beta$ , одного из ведущих цитокинов воспалительного процесса. Наши данные согласуются с результатами крупного метаанализа, где рассматривались 29 исследований с изучением зависимости уровня IL-6 и различных исходов коронарного атеросклероза, в том числе развитие коронарного кальциноза. Такие исследования, как CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), MESA, CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) показали прямую зависимость высокого уровня IL-6 и коронарного кальциноза, где в том числе рецепторы IL-6 рассматривались как терапевтическая мишень различной тяжести атеросклероза [18]. Следующим многоликим цитокином является интерлейкин 17. Популяция  $\text{Th}17$  лимфоцитов немногочисленна в области атеросклеротической бляшки, однако IL-17 может синтезироваться макрофагами M1, тучными клетками в зоне коронарного кальциноза [19]. Немногочисленные работы показывают повышение содержания данного цитокина у пациентов не только с острым коронарным синдромом, но и

выраженным кальцинозом, что сопоставимо с результатами проведённого нами исследования. Роль IL-17 в кальцификации коронарных артерий опосредована через воздействие на провоспалительные и противовоспалительные цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы, молекулы адгезии, реализующееся в синтезе коллагена гладкомышечными клетками коронарных артерий, с последующим развитием фиброза как промежуточного этапа кальциноза коронарных артерий [20]. Повышенные значения IL-17 также могут быть связаны с его эффектом переключения макрофагов M1 (провоспалительный фенотип), на макрофаги M2 (противовоспалительный фенотип) увеличивая синтез цитокинов IL-4 и IL-10, уровень которых повышен в изучаемых нами группах [3]. Не менее интересным представляется анализ содержания IFN $\gamma$ , значительно превышающее уровень в группах с коронарным кальцинозом по сравнению с контролем. В публикуемых работах различных авторов отмечены аналогичные результаты. Возможно, это связано с тем, что, являясь основным эффекторным цитокином  $\text{Th}1$  лимфоцитов, IFN $\gamma$  может способствовать привлечению провоспалительных клеток (макрофагов) и ускорять развитие коронарного кальциноза, активацию и выработку антител IgG2a B-клетками к окисленному ЛПНП, которые также являются ключевыми регуляторами кальцификации атеросклеротических поражений [21]. Другими авторами отмечено свойство IFN $\gamma$ , реализуемое в увеличении транскрипции генов, повышающих синтез остеопонтина — мощного фактора сосудистой кальцификации [22].

Подводя итог анализа содержания и роли про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с коронарным кальцинозом, мы не считаем возможным сделать однозначный вывод. Однако оценка индексов соотношения основных провоспалительных цитокинов к противовоспалительным отражает поляризацию цитокинового профиля у пациентов с коронарным кальцинозом по провоспалительному пути и сохранение противовоспалительного резерва у пациентов с менее выраженным кальцинозом коронарных артерий.

### Заключение

Таким образом, в нашей работе продемонстрирована комплексная оценка цитокинового профиля у пациентов с различной степенью выраженности коронарного кальциноза без клинических проявлений ИБС, показывающая преобладание провоспалительного ответа в обеих группах, с сохранностью иммунорегуляторных процессов в группе с менее выраженным коро-

нарным кальцинозом. Полученные данные не являются однозначными ввиду плейотропности эффектов цитокинов, что требует сопоставления результатов с одномоментным анализом потенциала иммунокомпетентных клеток, ответственных за их синтез.

**Финансирование.** Данное исследование выполнено в рамках государственного задания по научной теме: «Иммунологические и биохимические предикторы кальциноза коронарных артерий, патогенетическое обоснование тяжести его течения и создание инструментов прогнозирования сердечно-сосудистого риска» 1023022000034-7-3.1.3; 3.2.4 от 31.05.2024 ут-

вержденная Министерством здравоохранения РФ.

**Financing.** This study was performed within the framework of the state assignment on the scientific topic: "Immunological and biochemical predictors of coronary artery calcification, pathogenetic justification of the severity of its course and the creation of tools for predicting cardiovascular risk" 1023022000034-7-3.1.3; 3.2.4 dated 05/31/2024 approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА И REFERENCES

1. Небиеридзе Д.В., Никонова К.В., Сафарян А.С., Драпкина О.М. Коронарный кальций как инструмент оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2023;26(12):116-120. Nebieridze DV, Nikonova KV, Safaryan AS, Drapkina OM. Coronary calcium as a tool for assessing the cardiovascular risk. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(12):116-120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326121116>
2. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):582-593. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005>
3. Gambardella J, Wang X, Mone P, Khondkar W, Santulli G. Genetics of adrenergic signaling drives coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2020;310:88-90. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.025>
4. Li C, Zhang W, Yang Y, Zhang Q, Li K, Chen M, et al. Prediction of SYNTAX score II improvement by adding temporal heart rate changes between discharge and first outpatient visit in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):470. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02929-7>
5. Iside C, Affinito O, Punzo B, Salvatore M, Mirabelli P, Cavaliere C, et al. Stratification of Patients with Coronary Artery Disease by Circulating Cytokines Profile: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(20):6649. <https://doi.org/10.3390/jcm12206649>
6. Cao J, Zu X, Liu J. The roles of immune cells in atherosclerotic calcification. *Vascular*. 2022;30(5):902-913. <https://doi.org/10.1177/17085381211032756>
7. Сафарян А.С., Выгодин В.А., Небиеридзе Д.В., Никонова К.В. Сопоставимость оценки сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3650. Safaryan A.S., Vygodin V.A., Nebieridze D.V., Nikonova K.V. Comparability of cardiovascular risk assessment according to the SCORE and the coronary artery calcium score (Agatston score). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3650. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3650>. EDN: EW-WUXT
8. Rafaqat S, Azam A, Hafeez R, Faseeh H, Tariq M, Asif M, et al. Role of interleukins in the pathogenesis of coronary heart disease: A literature review. *World J Cardiol*. 2025;17(3):103947. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i3.103947>
9. Engelbertsen D, Andersson L, Ljungcrantz I, Wigren M, Hedblad B, Nilsson J, et al. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(3):637-644. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300871>
10. Wang C, Liu S, Yang Y, Kamronbek R, Ni S, Cheng Y, et al. Interleukin-4 and Interleukin-17 are associated with coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2024;47(2):e24188. <https://doi.org/10.1002/clc.24188>
11. Hofbauer LC, Schrader J, Niebergall U, Viereck V, Burchert A, Hörsch D, et al. Interleukin-4 differentially regulates osteoprotegerin expression and induces calcification in vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost*. 2006;95(4):708-714. PMID: 16601843.
12. Goldwater D, Karlamangla A, Merkin SS, Watson K, Seeman T. Interleukin-10 as a predictor of major adverse cardiovascular events in a racially and ethnically diverse population: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2019;30:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.08.013>
13. Zhao Y, Huang Z, Gao L, Ma H, Chang R. Osteopontin/SPP1: a potential mediator between immune cells and vascular calcification. *Front Immunol*. 2024;15:1395596. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395596>
14. An Y, Wang YT, Ma YT, Wulasihan M, Huang Y, Adi D, et al. IL-10 genetic polymorphisms were associated with valvular calcification in Han, Uygur and Kazak populations in Xinjiang, China. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128965>
15. Gauss S, Klinghammer L, Steinhoff A, Raaz-Schrauder D, Marwan M, Achenbach S, et al. Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification. *Inflamm Res*. 2015;64(5):313-319. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0809-x>
16. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation*. 2000;102(21):2636-2642. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.21.2636>
17. Kurozumi A, Nakano K, Yamagata K, Okada Y, Nakayamada S, Tanaka Y. IL-6 and siL-6R induces STAT3-dependent differentiation of human VSMCs into osteoblast-like cells through JMJD2B-mediated histone demethylation of RUNX2. *Bone*. 2019;124:53-61. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.006>
18. Mehta NN, deGoma E, Shapiro MD. IL-6 and Cardiovascular Risk: A Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;27(1):12. <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01259-7>

19. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):368-380. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>
20. Gisterå A, Robertson AK, Andersson J, Ketelhuth DF, Ovchinnikova O, Nilsson SK, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med.* 2013;5(196):196ra100. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006133>
21. Stone SL, Peel JN, Scharer CD, Risley CA, Chisolm DA, Schultz MD, et al. T-bet Transcription Factor Promotes Antibody-Secreting Cell Differentiation by Limiting the Inflammatory Effects of IFN- $\gamma$  on B Cells. *Immunity.* 2019;50(5):1172-1187. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.004>
22. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018;59:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>

## Информация об авторах

**Шлык Ирина Федоровна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>, [sushkinaif@mail.ru](mailto:sushkinaif@mail.ru).

**Андреева Ирина Ивановна**, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>, [iai3012@rambler.ru](mailto:iai3012@rambler.ru).

**Харитоновна Мария Владимировна**, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>, [mari.kharitonova.80@mail.ru](mailto:mari.kharitonova.80@mail.ru).

**Моргунов Максим Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>.

**Беседина Дарья Юрьевна**, ассистент кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>, [besedinad@icloud.com](mailto:besedinad@icloud.com).

## Information about the authors

**Irina F. Shlyk**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>, [sushkinaif@mail.ru](mailto:sushkinaif@mail.ru).

**Irina I. Andreeva**, Dr. Sci. (Med.), Prof. of Clinical Immunology and Allergology Chair, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>, [iai3012@rambler.ru](mailto:iai3012@rambler.ru).

**Maria V. Kharitonova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>, [mari.kharitonova.80@mail.ru](mailto:mari.kharitonova.80@mail.ru).

**Maxim N. Morgunov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>.

**Daria Yu. Besedina**, Assistant, Department of Polyclinic Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>, [besedinad@icloud.com](mailto:besedinad@icloud.com).

Получено / Received: 14.05.2025

Принято к печати / Accepted: 30.05.2025

© Коллектив авторов, 2025  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2025-16-2-32-38>

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS692243 ГЕНА PRKAG3 НА РАЗВИТИЕ СИНДРОМА WPW

Ю.А. Толстокорова<sup>1</sup>, С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, А.А. Чернова<sup>1,2</sup>, Д.А. Саркисян<sup>1</sup>, Д.А. Брусенцов<sup>1</sup>, А.А. Лобастова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ «Федеральный Сибирский научно-кардиологический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия

<sup>3</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

**Цель:** выявить ассоциации полиморфного аллельного варианта rs692243 гена PRKAG3 с развитием синдрома WPW. **Материал и методы:** материал исследования — 200 пациентов с синдромом WPW. Для проведения исследования случай – контроль была подобрана контрольная группа добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, в количестве 200 человек, наблюдение и состояние здоровья которых оценивали при проведении международных проектов ВОЗ «MONICA» и «HAPPIE». Комплексное обследование пациентов включало клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Диагностические инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ). Всем пациентам основной и контрольной групп было проведено молекулярно-генетическое исследование. Фенол-хлороформная методика выделения ДНК применялась у наших больных. ПЦР-ПДРФ анализ (полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) — стандартный метод генотипирования для исследования гена PRKAG3. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 10.0, IBM SPSS 20. Статистическую значимость при анализе частот аллелей и генотипов гена PRKAG3 между основной и контрольной группами верифицировали с помощью критерия  $\chi^2$ . Показатель относительного риска синдрома WPW по определенным аллелям и генотипам идентифицировали как отношение шансов (ОШ). Для проведения однофакторного логистического регрессионного анализа проводилось пошаговое включение показателей, показавших значимые различия на уровне 0,1. **Результаты:** установлены значимые различия по частотам генотипов и аллелей для rs692243 гена PRKAG3 при сравнении пациентов с синдромом WPW с лицами контрольной группы. Выявленная частота генотипа CC rs692243 гена PRKAG3 в основной группе обследуемых составила 8% (16 человек), в группе здоровых добровольцев — 2% (4 человека), ( $p < 0,0001$ ). Идентифицированные частоты аллеля C rs692243 гена PRKAG3 также статистически значимо отличались среди лиц основной и контрольной групп. Выявлено преобладание числа носителей редкого аллеля C среди пациентов основной группы (4% — 17 человек) по сравнению с лицами контрольной группы (2% — 5 человек) ( $p < 0,001$ ). Носители аллеля C имели риск развития синдрома WPW в 1,605 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами (95% доверительный интервал 1,475–1,771;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями аллеля G. **Заключение:** выявленные ассоциации однонуклеотидного варианта rs692243 гена PRKAG3 с развитием синдрома WPW доказывают рисковое влияние генотипа CC и аллеля C на развитие этой патологии.

**Ключевые слова:** синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, радиочастотная абляция, гены, однонуклеотидный вариант, молекулярно-генетическое исследование.

**Для цитирования:** Толстокорова Ю.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Саркисян Д.А., Брусенцов Д.А., Лобастова А.А. Изучение влияния полиморфизма rs692243 гена PRKAG3 на развитие синдрома WPW. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2025;6(2):32–38. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-32-38.

**Контактное лицо:** Юлия Александровна Толстокорова, [yuliyatolstokorova@mail.ru](mailto:yuliyatolstokorova@mail.ru).

## INVESTIGATION OF THE EFFECT OF THE RS692243 POLYMORPHISM OF THE PRKAG3 GENE ON THE DEVELOPMENT OF WPW SYNDROME

Tolstokorova Yu.A.<sup>1</sup>, Nikulina S.Yu.<sup>1</sup>, Chernova A.A.<sup>1,2</sup>, Sarkisyan D.A.<sup>1</sup>, Brusentsov D.A.<sup>1</sup>, Lobastova A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University n. a. prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Federal Siberian Scientific Cardiology Center, Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 n. a. I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

**Objective:** to identify the association of polymorphic allelic variant rs692243 of the PRKAG3 gene with the development of WPW syndrome. **Materials and methods:** the study included 200 patients with WPW syndrome. To conduct the case-control study, a control group of 200 volunteers of comparable age and gender was selected, whose observation and health status were assessed during the WHO international projects «MONICA» and «HAPPIE». Comprehensive examination of patients included clinical, laboratory and instrumental studies. Diagnostic instrumental studies: electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring (XM-ECG), echocardiography (EchoCG). All patients of the main and control groups underwent a molecular genetic study. The phenol-chloroform DNA extraction technique was used in our patients. PCR-RDF analysis (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) is a standard genotyping method for the study of the PRKAG3 gene. Statistical data processing was carried out using the Excel application software package, Statistica for Windows 10.0, IBM SPSS 20. The statistical significance in the analysis of the frequencies of alleles and genotypes of the PRKAG3 gene between the main and control groups was verified using the criterion  $\chi^2$ . The indicator of the relative risk of WPW syndrome for certain alleles and genotypes was identified as the odds ratio (OR). To carry out a one-factor logistic regression analysis, a step-by-step inclusion of indicators was carried out, which showed significant differences at the level of 0.1. **Results:** significant differences in the frequencies of genotypes and alleles for rs692243 of the PRKAG3 gene were found when comparing patients with WPW syndrome with those in the control group. The revealed frequency of the CC rs692243 genotype of the PRKAG3 gene in the main group of subjects was 8% (16 people), in the group of healthy volunteers -2% (4 people) ( $p < 0.0001$ ). The identified frequencies of the C rs692243 allele of the PRKAG3 gene also differed statistically significantly among individuals in the main and control groups. The predominance of carriers of the rare C allele among the patients of the main group was revealed -4% (17 people) compared to the control group, -2% (5 people), ( $p < 0.001$ ). Carriers of the C allele had a 1.605-fold higher risk of developing WPW syndrome compared with healthy volunteers (95% confidence interval 1.475-1.771;  $p < 0.001$ ) compared with carriers of the G allele. **Conclusion:** the revealed associations of the single nucleotide variant rs692243 of the PRKAG3 gene with the development of WPW syndrome prove the risky influence of the CC genotype and the C allele on the development of this pathology.

**Keywords:** Wolf-Parkinson-White syndrome, radiofrequency ablation, genes, single nucleotide option, molecular genetic research.

**For citation:** Tolstokorova Yu.A., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Sarkisyan D.A., Brusentsov D.A., Lobastova A.A. Investigation of the effect of the rs692243 polymorphism of the PRKAG3 gene on the development of WPW syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):32-38. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-32-38.

**Corresponding author:** Yulia A. Tolstokorova; yuliyatolstokorova@mail.ru.

## Введение

Преждевременная деполяризация желудочков, первопричиной которой является проведение электрического импульса по дополнительным проводящим путям, характерна для синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Доказанной наиболее частой аритмией при этом синдроме являются суправентрикулярные тахикардии (СВТ) [1, 2].

Очень важным моментом для практического здравоохранения является выяснение глубинных основ возникновения аритмий при синдроме WPW, так как они могут быть жизнеугрожающими, спровоцировав внезапную сердечную смерть у пациента [3, 4].

Исследование генетических основ в развитии синдрома WPW — это актуальное и малоизученное направление в области кардиологии [5—7].

Обзор литературных источников уточнил генетическую детерминированность синдрома WPW, в то же время указывая на мультифакториальность заболевания [8—10].

Используя генно-кандидатный подход в нашем научном исследовании, мы выбрали в качестве гена-кандидата полиморфизм гена *PRKAG3*, кодирующий гамма-3 субъединицу АМР-активируемой протеинкиназы. Выбор обуслов-

лен ролью *PRKAG3* в регуляции энергетического метаболизма кардиомиоцитов и его потенциальным влиянием на функцию ионных каналов. Ген *PRKAG3* локализован в локусе 2q35 и состоит из 14 экзонов [11].

Daniels SR. et al., Weng KP. et al. в 2016 г. выявили ассоциации между мутациями в гене *PRKAG3* (кодирующем субъединицу АМР-активируемой протеинкиназы) и спорадическим синдромом WPW [12, 13]. Материалом исследования послужила выделенная из венозной крови ДНК 87 пациентов с WPW и 93 здоровых добровольцев. Результаты исследования показали, что генотипы *CG* и *CG+CC* ассоциированы с повышенным риском развития синдрома WPW в тайваньской популяции. Причем авторы анонсировали необходимость дальнейших исследований в этой области.

**Цель исследования** — выявить ассоциации полиморфного аллельного варианта *rs692243* гена *PRKAG3* с развитием синдрома WPW.

## Материалы и методы

Материал исследования — 200 пациентов с синдромом WPW, среди которых 97 мужчин, средний возраст —  $43,73 \pm 15,59$  лет, и 103 жен-

Таблица / Table 1

**Клинико-электрокардиографические варианты больных с синдромом WPW**  
*Clinical and electrocardiographic variants of patients with WPW syndrome*

| Клинико-электрокардиографический вариант синдрома | Основная группа (n=200) | n/%     |
|---------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| Манифестирующий (n=90)                            | Мужчины                 | 40/20,0 |
|                                                   | Женщины                 | 50/25,0 |
|                                                   | Суммарно                | 90/45,0 |
| Интермиттирующий (n=60)                           | Мужчины                 | 27/13,5 |
|                                                   | Женщины                 | 33/16,5 |
|                                                   | Суммарно                | 60/30,0 |
| Скрытый (n=46)                                    | Мужчины                 | 27/13,5 |
|                                                   | Женщины                 | 19/32,5 |
|                                                   | Суммарно                | 46/46,0 |
| Феномен WPW (n=4)                                 | Мужчины                 | 3/1,5   |
|                                                   | Женщины                 | 1/0,5   |
|                                                   | Суммарно                | 4/2,0   |

щины, средний возраст — 37,07±13,73 лет. Обследование пациентов проводилось на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии и КМКБ №20 г. Красноярск. Для проведения исследования случай — контроль была подобрана контрольная группа добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, в количестве 200 человек (97 мужчин и 103 женщины), наблюдение и состояние здоровья которых оценивали при проведении международных проектов ВОЗ «MONICA» и «HAPPIE». Средний возраст мужчин контрольной группы составил 41,68±13,56 лет, средний возраст женщин контрольной группы — 38,12±13,99 лет.

Комплексное обследование пациентов включало клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Диагностические инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная стимуляция левого предсердия (ЧПСЛП). Всем пациентам основной и контрольной групп было проведено молекулярно-генетическое исследование. Фенол-хлороформная методика выделения ДНК применялась у наших больных. ПЦР-ПДРФ анализ (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) — стандартный метод генотипирования для исследования гена PRKAG3, проводился в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ-филиала ИциГ СО РАН (Новосибирск).

Использовали следующий набор праймеров для генотипирования: 5'- aagtcggtggaggaagggcg

-3'(F) и 5'- tagagaccagaccaggctcctct -3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9.0) 75 мМ, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20 мМ, Tween-20 0.01 %, 2.0 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 1.0 мкл каждого праймера, 1 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 10.0, IBM SPSS 20. Статистическую значимость при анализе частот аллелей и генотипов гена PRKAG3 между основной и контрольной группами верифицировали с помощью критерия  $\chi^2$ . Показатель относительного риска синдрома WPW по определенным аллелям и генотипам идентифицировали как отношение шансов (ОШ). Для проведения однофакторного логистического регрессионного анализа проводилось пошаговое включение показателей, показавших значимые различия на уровне 0,1. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Этические аспекты публикаций

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие, ознакомившись со всеми деталями и рисками. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. Войно-Ясенецкого. Проведение исследования соответствовало международным стандартам надлежащей клинической практики (GCP) и этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации.

Таблица / Table 2

**Определенные частоты генотипов полиморфизма rs692243 гена PRKAG3 у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и лиц контрольной группы**  
*Certain of genotype frequencies of the rs692243 polymorphism of the PRKAG3 gene in patients with Wolf-Parkinson-White syndrome and control group individuals*

| Генотипы | Пациенты с WPW      |      | Контрольная группа |      | p      |
|----------|---------------------|------|--------------------|------|--------|
|          | абс.                | %    | абс.               | %    |        |
| GG       | 133                 | 66,5 | 138                | 69,0 |        |
| CG       | 51                  | 25,5 | 58                 | 29,0 |        |
| CC       | 16                  | 8,0  | 4                  | 2,0  | <0.001 |
| ОШ 95%ДИ | 2,579 (1,068-3,230) |      |                    |      |        |
| Суммарно | 200                 | 100  | 200                | 100  |        |

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

**Note:** p — the significance level when comparing the distribution of genotypes with the control group indicators.

Таблица / Table 3

**Определение частот аллелей полиморфизма rs692243 гена PRKAG3 у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и лиц контрольной группы**  
*Certain of allele frequencies of the rs692243 polymorphism of the PRKAG3 gene in patients with Wolf-Parkinson-White syndrome and control group individuals*

| Аллели           | Пациенты с WPW     |     | Контрольная группа |     | p      |
|------------------|--------------------|-----|--------------------|-----|--------|
|                  | абс.               | %   | абс.               | %   |        |
| Аллель G         | 383                | 96  | 395                | 98  | <0.001 |
| Аллель C         | 17                 | 4   | 5                  | 2   |        |
| Итого            | 400                | 100 | 400                | 100 |        |
| ОШ A/G; 95%ДИ ОШ | 1,605(1,475-1,771) |     |                    |     |        |

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения аллелей в основной группе пациентов с показателями группы контроля.

**Note:** p — the significance level when comparing the distribution of genotypes with the control group indicators.

## Результаты

Первым этапом нашего исследования явилось выделение клинико-электрокардиографических вариантов синдрома WPW. Для этого пациенты основной группы были разделены на определенные подгруппы, определяющие клинико-электрокардиографический вариант синдрома WPW (табл. 1). Были выделены следующие клинические варианты:

Манифестирующий синдром WPW. У 45% пациентов (90 человек) наблюдались как клинические проявления, так и характерные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ).

Интермиттирующий синдром WPW. У 30% пациентов (60 человек) признаки синдрома проявлялись нерегулярно.

Скрытый синдром WPW. У 23 % пациентов

(46 человек) синдром выявлялся только при проведении чреспищеводной стимуляции левого предсердия (ЧПСЛП).

Феномен WPW. У 2% пациентов (4 человека) на ЭКГ регистрировалась характерные симптомы предвозбуждения, но клинические признаки отсутствовали.

Определённые частоты генотипов G/C полиморфизма rs692243 гена PRKAG3 у больных с синдромом WPW представлены в таблице 2. Выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа CC у пациентов с синдромом WPW по сравнению с группой здоровых добровольцев. Гомозиготный генотип CC был верифицирован у 16 пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (8%) в сравнении с лицами контрольной группы- 4 человека (2%), (p < 0,0001).

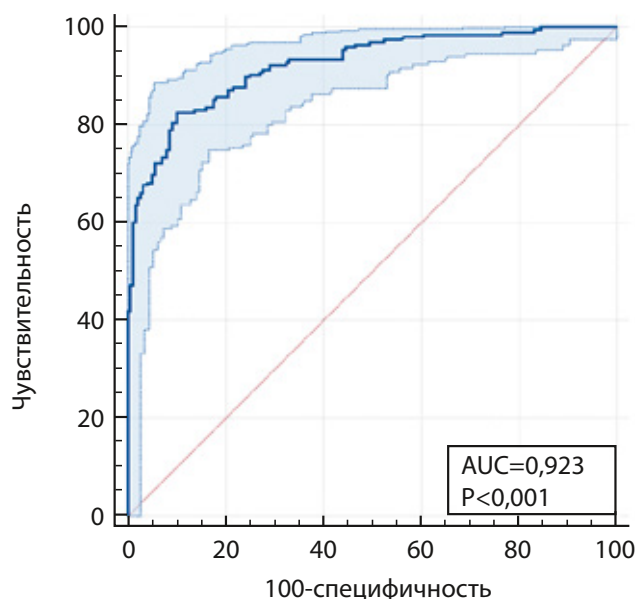


Рисунок 1. ROC-кривая, демонстрирующая связь между значениями регрессионной функции и вероятностью наличия синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Figure 1. ROC curve showing the relationship between the values of the regression function and the probability of having Wolff-Parkinson-White syndrome.

Наряду с исследуемыми генотипами проводилось исследование распределения аллелей исследуемого гена. Выявлено статистически значимое преобладание числа носителей редкого аллеля *C* среди пациентов основной группы (17 человек, 4%) в противоположность числу носителей этого аллеля в группе здоровых добровольцев (5 человек, 2%) ( $p < 0,001$ ). Носители аллеля *C* имели риск в 1,605 раза выше (95% доверительный интервал 1,475–1,771;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями аллеля *G* (табл. 3).

Таким образом, выявлена ассоциация гомозиготного генотипа *CC* и аллеля *C* в группе пациентов с синдромом WPW, что позволяет рассматривать его как генетический предиктор заболевания.

Для выявления факторов, ассоциированных с синдромом WPW, был применён однофакторный логистический регрессионный анализ. Статистически значимые ассоциации, выявленные на этом этапе, были использованы в качестве предикторов в многофакторной модели логистической регрессии, построенной с использованием пошагового включения переменных.

Эффективность модели в дискриминации пациентов с синдромом WPW оценивалась с помощью ROC-анализа (рис. 1).

Разработанная модель обладает высокой точностью в выявлении синдрома WPW. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,923 (95% ДИ: 0,893 – 0,948), что свидетельствует о её от-

личной дискриминационной способности. Для клинического применения рекомендуется использовать пороговое значение регрессионной функции 0,485. Значения выше этого порога позволяют с высокой вероятностью диагностировать синдром WPW (чувствительность — 82,6%, специфичность — 90,0%).

### Обсуждение

На текущий момент прямых исследований, посвящённых влиянию полиморфизма rs692243 гена PRKAG3 на развитие синдрома WPW, крайне мало. Однако можно выделить несколько ключевых работ, связанных с генетикой WPW и ролью генов семейства PRKAG, которые могут косвенно указывать на возможную значимость rs692243.

В литературе имеются данные о роли нескольких генов в развитии WPW (Brugada et al.). Так, мутации PRKAG2 (гамма2-субъединица) вызывают накопление гликогена и формирование аномальных проводящих путей. Описаны редкие случаи WPW при гипертрофической кардиомиопатии (HCM) при участии гена MYH7 ( $\beta$ -миозин). Van Rijsingen с соавт. представлены данные об ассоциации гена LMNA с фибрилляцией предсердий и WPW-подобными фенотипами.

Ген PRKAG3 кодирует гамма3-субъединицу АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), которая экспрессируется в сердце, хотя и в меньшей степени, чем PRKAG2. В отличие от PRKAG2,

прямых доказательств связи PRKAG3 с WPW нет, но появляются новые косвенные данные.

Синдром WPW, связанный с потенциальными мутациями в гене *PRKAG3*, представляет серьезную угрозу из-за риска развития жизнеугрожающих аритмий. Исследование подчеркивает важность ранней диагностики и выявления генетических факторов риска для улучшения прогноза пациентов, а также позволит разработать персонализированные подходы к диспансеризации пациентов.

### Заключение

Уникальное для Красноярска исследование посвящено генетическим аспектам синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. Впервые проведено комплексное обследование пациентов с синдромом WPW, включающее клинический осмотр, инструментальные методы исследования молекулярно-генетическое исследование гена *PRKAG3*.

Результаты исследования позволяют выдвинуть гипотезу об ассоциации полиморфизма *rs692243* гена *PRKAG3* с развитием синдро-

ма Вольфа-Паркинсона-Уайта, что сочетается с приведёнными ранее литературными данными. Гомозиготный генотип CC и аллель C *PRKAG3*, кодирующий гамма-3 субъединицу АМР-активируемой протеинкиназы, приводит к нарушению энергетического метаболизма кардиомиоцитов, нарушению функции ионных каналов и инициации сердечных аритмий.

Проведение комплексного генетического анализа генов, ассоциированных с риском развития сердечных аритмий, может способствовать разработке новых подходов к первичной профилактике и реализации принципов персонализированной медицины.

**Финансирование.** Финансирование исследования осуществляется за счёт государственного задания министерства здравоохранения РФ: «Создание предиктивной модели для оценки риска развития нарушений сердечного ритма при синдроме WPW» с 2023-2025г., №123022800056-9.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта. *Анналы аритмологии*. 2015;12(1):25-37. Bockeria O.L., Akhobekov A.A. Wolff - Parkinson - White syndrome. *Annaly aritmologii*. 2015;12(1):25-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2015.1>.
2. Толстокорова Ю.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А. Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: обзор литературы. *CardioСomатика*. 2023;14(1):59-66. Tolstokorova Y.A., Nikulina S.Y., Chernova A.A. Clinical, electrophysiological, molecular, and genetic characteristics of patients with Wolf-Parkinson-White syndrome: literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(1):59-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/CS134114>
3. Yadav V, Thapa S, Gajurel RM, Poudel CM, Manandhar B, Sharma M, et al. A Wolff-Parkinson-White (WPW) Electrocardiographic Pattern in Asymptomatic Patient – State-of-the-Art-Review. *J Cardiol Cardiovasc Med*. 2022;7:046-053. <https://doi.org/10.29328/journal.jccm.1001132>
4. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. *Wolff-Parkinson-White Syndrome*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 32119324.
5. Саматкызы Д., Акильжанова А.Р. Генетические аспекты нарушения ритма и проводимости сердца (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020;(3):54-62. Samatkyzy D., Akilzhanova A.R. Genetic aspects of rhythm and cardiac conduction disorders. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2020;(3):54-62. (In Russ.) eLIBRARY ID: 44838720 EDN: AMIMXU
6. Бокерия Л.А., Проничева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. *Анналы аритмологии*. 2018;15(3):142-156. Bockeria L.A., Pronicheva I.V. Contemporary status of genetic rationale for arrhythmias. *Annals of Arrhythmology*. 2018;15(3):142-156. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2018.3.2>
7. Ayabakan C, Şahin M, Çeliker A. Radiofrequency catheter ablation of left-sided accessory pathways via retrograde aortic approach in children. *J Arrhythm*. 2016;32(3):176-180. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.12.007>
8. Будина К.А. Этиология, патогенез, клиника, принципы диагностики и лечения синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта. *Материалы МСНК "Студенческий научный форум 2025"*. 2021;(8):45–47. Budina KA. Etiology, pathogenesis, clinic, diagnostic principles of treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Proceedings of ISSC "Student Scientific Forum 2025"*. 2021;(8):45–47. (In Russ.)
9. Арингазина Р.А., Мусина А.З., Жолдасова Н.Ж., Дильмагамбетова Г.С., Сейтмаганбетова Н.А., Бхат С. Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной аблации. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):29-34. Aringazina R.A., Mussina A.Z., Zholdassova N.G., Dilmagambetova G.S., Seitmaganbetova N.A., Bhat S. Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):29-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803129>
10. Бокерия Л.А., Алиева Н.Э. Эволюция хирургических методов лечения синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта. *Анналы аритмологии*. 2020;17(1):12-23. Bockeria LA, Alieva NE. Evolution of surgical methods for treating Wolff-Parkinson-White syndrome. *Annals of Arrhythmology*. 2020;17(1):12–23. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2020.1.2> EDN: FWACCA
11. Coban-Akdemir ZH, Charng WL, Azamian M, Paine IS, Punetha J, Grochowski CM, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome:

- De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. *Am J Med Genet A*. 2020;182(6):1387-1399.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61571>
12. Daniels SR. Wolff-Parkinson-White pattern and risk of sudden death. *Journal of Pediatrics*. 2019;213:1-3.
13. Weng KP, Yuh YS, Huang SH, Hsiao HC, Wu HW, Chien JH, et al. PRKAG3 polymorphisms associated with sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome among a Taiwanese population. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(12):656-660.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.08.008>

#### Информация об авторах

**Толстокурова Юлия Александровна**, аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0001-0001-5845-588E>, [yuliyatolstokorova@mail.ru](mailto:yuliyatolstokorova@mail.ru),

**Никулина Светлана Юрьевна**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>, [nicoulina@mail.ru](mailto:nicoulina@mail.ru).

**Чернова Анна Александровна**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ФГБОУ «Федеральный Сибирский научно-кардиологический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>, [chernova-krsk@yandex.ru](mailto:chernova-krsk@yandex.ru).

**Саркисян Диана Арапатовна**, ординатор 1-го года кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-4308-3665>, [sarkisyandiana99@mail.ru](mailto:sarkisyandiana99@mail.ru).

**Брусенцов Денис Андреевич**, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7618-4884>, [dr.d\\_89@mail.ru](mailto:dr.d_89@mail.ru).

**Лобастова Анастасия Анатольевна**, врач-кардиолог кардиологического отделения, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-4930-8401>, [I08032003n@mail.ru](mailto:I08032003n@mail.ru).

#### Information about the authors

**Yulia A. Tolstokorova**, post-graduate student at the Department of Faculty Therapy of the Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0001-0001-5845-588E>, [yuliyatolstokorova@mail.ru](mailto:yuliyatolstokorova@mail.ru).

**Svetlana Y. Nikulina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>, [nicoulina@mail.ru](mailto:nicoulina@mail.ru).

**Anna A. Chernova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ffederal Siberian Scientific and Cardiological Center, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>, [chernova-krsk@yandex.ru](mailto:chernova-krsk@yandex.ru).

**Diana A. Sarkisyan**, 1st year Resident of the Faculty Therapy Department, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-4308-3665>, [sarkisyandiana99@mail.ru](mailto:sarkisyandiana99@mail.ru).

**Denis A. Brusentsov**, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7618-4884>, [dr.d\\_89@mail.ru](mailto:dr.d_89@mail.ru).

**Lobastova Anastasia Anatolyevna**, Cardiologist of the Cardiology Department, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 n. a. I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-4930-8401>, [I08032003n@mail.ru](mailto:I08032003n@mail.ru).

Получено / Received: 26.05.2025

Принято к печати / Accepted: 30.05.2025

## ФАРМАКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Е.К. Мелоян<sup>1</sup>, А.В. Сафроненко<sup>2</sup>, Е.В. Ганцгорн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** проведение комплексной оценки клинических особенностей и характера микробиоценоза глотки и небных миндалин у пациентов с хроническим компенсированным тонзиллитом (ХКТ) в сочетании с хроническим фарингитом (ХФ). **Материалы и методы:** в исследование были включены 238 пациентов обоего пола с ХКТ и ХФ, которые были разделены на 3 группы: I группа (n=79) — пациенты с признаками воспаления в большей степени со стороны миндалин; II группа (n=97) — больные с проявлениями воспаления преимущественно слизистой оболочки глотки; III группа (n=62) — лица с клиникой обострения ХТ и ХФ в равной степени. Исследование включало клиническое обследование, бактериологический анализ с выделением, идентификацией и подсчётом количества микроорганизмов в микробном очаге. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере в пакете программы Statistica 10.0. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . **Результаты:** встречаемость резидентных микроорганизмов была меньше в III группе ( $p < 0,05$ ); коагулазопозитивные *Staphylococcus spp.* чаще регистрировались во II и III группах больных, при этом в III достоверно чаще, чем во II ( $p < 0,05$ ); грибы рода *Candida* во II и III группах выявлялись чаще, чем в I группе ( $p < 0,05$ ). Во всех группах наблюдалось перемещение транзитного вида  $\beta$ -гемолитических *Streptococcus spp.* в постоянные виды: их концентрация  $10^6$  и более наблюдалась у обследуемых пациентов во всех трёх группах, составив, соответственно, 77,7%, 80,4% и 91,7%. Во всех исследуемых группах от 20,9% до 46,7% исследованных микробиоценозов являлись ассоциациями из 3–4 компонентов, а монокультуры статистически значимо чаще встречались в I группе. В 57,14% и 52,3% случаев, соответственно, регистрировалась множественная устойчивость к антибактериальным и противогрибковым ЛС. **Выводы:** качественный и количественный составы микробиоценозов глотки и небных миндалин у пациентов с ХКТ и ХФ отличается в зависимости от клинического варианта проявления данной коморбидности. Микроорганизмы, вегетирующие в глотке и небных миндалинах у пациентов с ХКТ и ХФ, характеризуются высокой устойчивостью, зачастую множественной, к антимикробным ЛС. Результаты, полученные в ходе выполнения настоящего исследования, подтверждают необходимость поиска и внедрения в лечебную практику новых антибактериальных ЛС для эффективной фармакотерапии сочетания ХКТ и ХФ.

**Ключевые слова:** хронический компенсированный тонзиллит, хронический фарингит, микробиоценоз глотки, микробиоценоз небных миндалин, лекарственная устойчивость.

**Для цитирования:** Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Фармако-микробиологические особенности коморбидности воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):39-46. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-39-46.

**Контактное лицо:** Елена Владимировна Ганцгорн, gantsgorn@inbox.ru.

## PHARMACO-MICROBIOLOGICAL FEATURES OF COMORBIDITY AT INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

Е.К. Meloyan<sup>1</sup>, А.В. Safronenko<sup>2</sup>, Е.В. Gantsgorn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central City Hospital named N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** comprehensive assessment of the clinical characteristics and microbiocenosis of the pharynx and palatine tonsils in patients with chronic compensated tonsillitis (CCT) in combination with chronic pharyngitis (CP). **Materials and methods:** the study included 238 patients of both sexes with CCT and CP, who were divided into 3 groups: group I (n=79) — patients with signs of inflammation mainly in the tonsils; group II (n=97) — patients with manifestations of inflammation mainly in the mucous membrane of the pharynx; group III (n=62) — persons with clinical signs of exacerbation of CCT and

CP equally. The study included: clinical examination, bacteriological analysis with isolation, identification and counting of the number of microorganisms in the microbial focus. Statistical processing of the obtained data was carried out on a personal computer using the Statistica 10.0. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results:** the occurrence of resident microorganisms was lower in group III ( $p < 0.05$ ); coagulase-positive *Staphylococcus* spp. were more often recorded in groups II and III of patients, while in group III significantly more often than in group II ( $p < 0.05$ ); fungi of the genus *Candida* were detected more often in groups II and III than in group I ( $p < 0.05$ ). In all groups, movement of the transient  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus* spp. was observed. in permanent types: their concentration of 106 or more was observed in the examined patients in all three groups, amounting to 77.7%, 80.4% and 91.7%, respectively. In all study groups, from 20.9% to 46.7% of the studied microbiocenoses were associations of 3-4 components, and monocultures were statistically significantly more common in group I. In 57.14% and 52.3% of cases, respectively, multiple resistance to antibacterial and antifungal drugs was recorded. **Conclusions:** the qualitative and quantitative composition of microbiocenoses of the pharynx and palatine tonsils in patients with CT with CP differs depending on the clinical manifestation of this comorbidity. Microorganisms growing in the pharynx and tonsils of patients with CCT and CP are characterized by high resistance, often multiple, to antimicrobial drugs. The results obtained during this study confirm the need to search for and introduce into medical practice new antibacterial drugs for effective pharmacotherapy combination of CT with CP.

**Keywords:** chronic compensated tonsillitis, chronic pharyngitis, microbiocenosis of the pharynx, microbiocenosis of the palatine tonsils, drug resistance.

**For citation:** E.K. Meloyan, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn Pharmaco-microbiological features of comorbidity at inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):39-46. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-39-46.

**Corresponding author:** Elena V. Gantsgorn, gantsgorn@inbox.ru.

## Введение

Среди инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей ведущую позицию занимает сочетание патологий глотки и гортани. Ввиду близкого анатомического расположения и сходств в гистологическом строении воспалительный процесс зачастую захватывает и нёбные миндалины, и нижние отделы глотки. Результатом развития воспаления, иммунологической и нервно-рефлекторной дисрегуляции становится дисбаланс биоценоза ротоглотки с последующим повреждением слизистой оболочки глотки и нёбных миндалин. Такой воспалительный процесс отличается склонностью к хроническому, рецидивирующему течению, обуславливая частую коморбидность хронического тонзиллита (ХТ) и хронического тонзиллита (ХТ). В связи с этим в медицинской литературе часто встречается указание на «тонзиллофарингит» [1—5]. При этом относительно острого тонзиллофарингита разработаны и внедрены в практическую медицину клинические рекомендации<sup>1</sup>, в то время как в аспекте сочетания хронического воспаления глотки и нёбных миндалин единая, общепринятая терминология отсутствует, в связи с чем не предусмотрена официальная статистика регистрации данного вида коморбидности и подходы к лечению представлены отдельными клиническими стандартами<sup>2</sup> [6]. В условиях клинической практики наличие смешанного воспалительного процесса в области структур лимфо-глотового кольца назы-

вают «фарингит», «ангина», «тонзиллит», что в сущности отражается в окончательном ЛОР-диагнозе «Отдел с наиболее существенными проявлениями воспаления».

Учитывая анатомо-физиологическую общность и морфо-функциональную взаимосвязь структур, образующих кольцо Пирогова—Вальдейера, потенциально важное значение имеет комплексное изучение их микробиотеноса. Несмотря на это, таких данных в литературе крайне недостаточно. Основные сведения, имеющиеся в литературе, касаются микрофлоры либо задней стенки глотки, либо небных миндалин [7—12].

Принимая во внимание особое «стратегическое» положение лимфо-глотового кольца вследствие контакта с большим количеством антигенов и первого реагирования на антигенное раздражение, определяющего дальнейшее включение иммунной системы, оправданной представляется принятая стратегия ограничения показаний к хирургическому лечению, органосохраняющий подход в коррекции тонзиллярной патологии [13]. При этом вопросы о соответствии клинических проявлений сочетания ХТ с ХФ микробному составу очага инфекции, факторах патогенности и персистенции симбиотных микроорганизмов задней стенки глотки и небных миндалин, а также их чувствительности к антимикробным лекарственным средствам (ЛС) и влияния на степень выраженности патологического процесса до сих пор остаются открытыми. Этим во многом объясняется тот факт, что до настоящего времени не отработаны рациональные схемы коррекции нарушений микрофлоры при данном виде ЛОР-коморбидности.

<sup>1</sup> <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776263/>

<sup>2</sup> Клинические рекомендации – Хронический тонзиллит – 2024 (20.11.2024) – Утверждены Минздравом РФ

**Цель исследования** — проведение комплексной оценки клинических особенностей и микробиоценоза глотки и небных миндалин пациентов с ХКТ в сочетании с ХФ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 238 пациентов обоего пола ХКТ в сочетании с ХФ. Возраст больных колебался в широком диапазоне — 18–63 лет. Дизайн исследования соответствовал описанию в ранее опубликованной работе [14].

В зависимости от клинической картины они были разделены на 3 группы: в I группу ( $n=79$ ) были включены пациенты с признаками воспаления в большей степени со стороны миндалин; II группу ( $n=97$ ) составили больные с проявлениями воспаления преимущественно слизистой оболочки глотки; III группу ( $n=62$ ) — лица с клиникой обострения ХТ и ХФ в равной степени.

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анализ истории заболевания, термометрию, общий анализ крови, общий анализ мочи, выполнение ревмопроб, фарингоскопический осмотр. При фарингоскопии учитывали выраженность следующих симптомов: боли в глотке, степень гиперемии и инфильтрации слизистой оболочки небных миндалин, небных дужек, задней стенки глотки, степень гипертрофии небных миндалин, патологические изменения лимфатических фолликулов задней стенки глотки (их увеличение, воспалительно-гнойные изменения), наличие патологического отделяемого в лакунах небных миндалин.

Бактериологическое исследование проводилось на мазках со слизистой оболочки глотки, забор которых производился стерильным стандартным ватным тампоном, натошак, при строгом соблюдении «стандартной» последовательности: правая небная миндалина – правая задняя небная дужка – левая задняя небная дужка – левая небная миндалина – задняя стенка глотки. Микробиологический анализ материала выполняли в первые 2 часа после его забора. Выделение микроорганизмов выполняли путём посева на плотные питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро), используя методику «тампон-штрих». Идентификацию выделенных штаммов проводили методом масс-спектрометрии (MALDI-ToF MS).

Принимая во внимание, что этиологическая значимость представителей условно-патогенной флоры определяется их количеством в микробном очаге, этот показатель тоже оценивался. В соответствии с количеством видов микроорганизмов данные были разделены на три группы: низкая степень ( $10^1$ – $10^3$ ), средняя сте-

пень ( $10^4$ – $10^5$ ) и высокая степень ( $10^6$  и более).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере в пакете программы Statistica 10.0 (Statsoft, USA). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении непараметрических количественных показателей между группами использовали U-критерий Манна – Уитни. При сравнении показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В I группе ( $n=79$ ) обследуемых на первый план выходили признаки воспалительного процесса в небных миндалинах. В частности, пациенты жаловались на чувство инородного тела в глотке, неприятный запах изо рта, желание откашливаться. Фарингоскопическая картина: верхний полюс небных миндалин выступал из-за небных дужек (до 0,5 см), лакуны небных миндалин были мешкообразно расширены, особенно в нижних и средних отделах, опорожнение которых даже в условиях двушпательной пробы было затруднительным.

У пациентов II группы ( $n=97$ ) патологические изменения слизистой оболочки задней стенки глотки преобладали над таковыми в небных миндалинах. Больные предъявляли жалобы на чувство сухости и першения в глотке в утренние часы, а в течение дня — на чувство прочного «налипания» слизи, которую невозможно откашлять. Улучшение наступало только после питья тёплой воды. Провоцирующими факторами зачастую являлись холодное питьё, острая, горячая, раздражающая пища. Симптомы в основном развивались параллельно с возникновением дисфункции кишечника.

У больных III группы ( $n=62$ ) патологические изменения в небных миндалинах и слизистой оболочке задней стенки глотки проявлялись в равной степени. Среди жалоб отмечались: отхождение мокроты утром (нередко с неприятным запахом), сухость в глотке, гнилостный привкус, чувство стекания по задней стенке глотки, зуд в глотке, а также частые проявления дисфункции кишечника. Вышеперечисленные жалобы в большей или меньшей степени отмечались пациентами постоянно, но их выраженность была невысокой, и больные «привыкали» к ним, не считая патологическими.

Результаты исследования качественного состава микробиоценоза глотки и небных миндалин и частота обнаружения (%) соответствующую

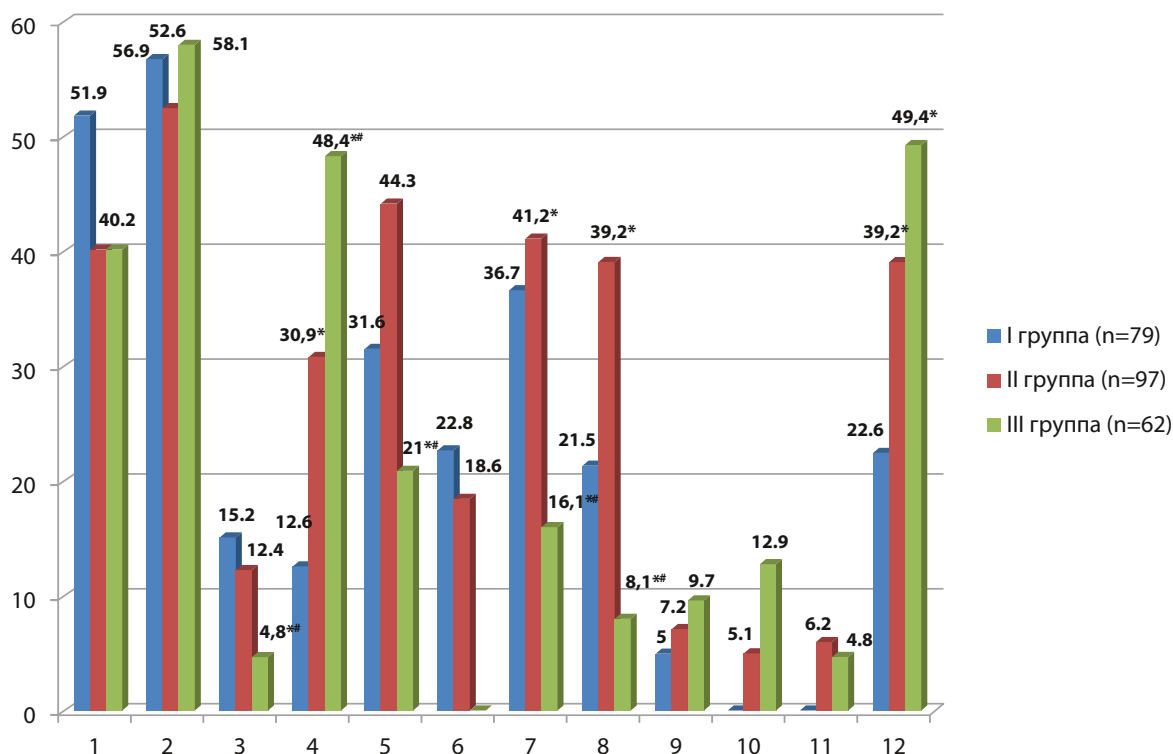


Рисунок 1. Качественный состав микробиоценозов глотки и небных миндалин и частота обнаружения (%) соответствующих микроорганизмов у пациентов с ХКТ в сочетании с ХФ

**Примечание:** *Streptococcus spp.*: 1 —  $\alpha$ -гемолитические; 2 —  $\beta$ -гемолитические, 3 — негемолитические; *Staphylococcus spp.*: 4 — коагулазопозитивные; 5 — коагулазоотрицательные; 6 — *Moraxella*; 7 — *Corinebacteria spp.*; 8 — *Neisseria spp.*; 9 — *E.coli*; 10 — *Klebsiella spp.*; 11 — *Pseudomonas spp.*; 12 — грибы рода *Candida*. \* — статистически значимые различия по сравнению с показателями I группы при  $p < 0,05$  (по U-критерию Манна – Уитни); # — статистически значимые различия между показателями II и III групп при  $p < 0,05$  (по U-критерию Манна – Уитни).

щих микроорганизмов у больных с различными вариантами клинических проявлений сочетания ХКТ и ХФ отражены на рисунке 1.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, оценка качественного состава микробиоценозов глотки и небных миндалин у пациентов с обозначенной ЛОР-коморбидностью позволил выявить следующие особенности:

1)  $\alpha$ -гемолитические *Streptococcus spp.* чаще регистрировались в I группе, однако эта разница была статистически не значима;  $\beta$ -гемолитические *Streptococcus spp.* выявлялись микробиоценозе глотки и небных миндалин у большинства пациентов всех групп;

2) негемолитические *Streptococcus spp.* реже встречались в III группе по сравнению с I и II группами, и эти различия носили статистически значимый характер ( $p < 0,05$ );

3) коагулазопозитивные *Staphylococcus spp.* статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировались во II и III группах больных, при этом в III достоверно чаще, чем во II ( $p < 0,05$ );

4) коагулазоотрицательные *Staphylococcus spp.* статистически достоверно реже наблюдались в III группе (при этом одинаково сравнимо часто во II и I группах);

5) *Corinebacteria spp.* и непатогенные *Neisseria spp.* во II группе встречались статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще, чем в I, а в III группе — статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) реже, чем и в I и во II группах;

6) грибы рода *Candida* регистрировались во II и III группах статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще, чем в I группе.

Что касается количественного содержания микроорганизмов в биоценозе глотки и небных миндалин, то были получены различные результаты по представителям резидентной и транзиторной флоры.

В частности, от 53% до 91% популяции  $\alpha$ -гемолитических и негемолитических *Streptococcus spp.* во всех группах пациентов выявлялось в высокой степени обсеменённости, что соответствует норме. Коагулазоотрица-

Таблица / Table 1

**Частота встречаемости монокультур и ассоциаций микроорганизмов, составляющих микробиоценоз глотки и небных миндалин у пациентов с ХКТ в сочетании с ХФ**  
**Frequency of occurrence of monocultures and associations of microorganisms that make up the microbiocenosis of the pharynx and palatine tonsils in patients with CCT in combination with CP**

| Группа | Число монокультур и ассоциаций |               |               |                  |               |              |             |
|--------|--------------------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|--------------|-------------|
|        | Монокульт.                     | 2             | 3             | 4                | 5             | 6            | 7           |
| I      | 6<br>(7,6%)                    | 13<br>(16,5%) | 24 (30,4%)    | 22<br>(27,8%)    | 11<br>(13,9%) | 2<br>(2,5%)  | 1<br>(1,3%) |
| II     | 2*<br>(2%)                     | 17<br>(17,5%) | 25<br>(25,8%) | 34*<br>(35,1%)   | 12<br>(12,4%) | 7*<br>(7,2%) | -           |
| III    | 1*<br>(1,6%)                   | 9<br>(14,5%)  | 29<br>(46,7%) | 13* #<br>(20,9%) | 9<br>(14,5%)  | 1#<br>(1,6%) | -           |

**Примечание:** \* — статистически значимые различия по сравнению с показателями I группы при  $p < 0,05$  (по U-критерию Манна – Уитни); # — статистически значимые различия между показателями II и III групп при  $p < 0,05$  (по U-критерию Манна – Уитни).

тельные *Staphylococcus spp.*, также входящие в состав облигатной микрофлоры, аналогично в большинстве случаев определялись в нормальном количестве ( $10^3$ – $10^4$ ), однако в 20%, 20,9% и 33,3% случаев их наблюдения в I, II и III группах, соответственно, достигало или превышало  $10^6$ . Ещё одни представители нормальной микрофлоры — *Corinebacteria spp.* — более, чем у половины пациентов в I, II и III групп, определялись с высокой степенью обсеменённости (61%, 67,5% и 66%, соответственно) ( $p < 0,05$ ). Наконец, непатогенные *Neisseria spp.* определялись с низкой степенью обсеменённости во II и III группах в 39,5% и 93% случаев соответственно, а в I группе в большинстве случаев (73%) — с высокой степенью обсеменённости ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, анализ структуры выявил перемещение транзитного вида  $\beta$ -гемолитических *Streptococcus spp.* в постоянные виды. Их высокая концентрация наблюдалась у большинства обследуемых пациентов во всех трёх группах, составив, соответственно, 77,7%, 80,4% и 91,7%. Коагулазопозитивные *Staphylococcus spp.* в концентрации до  $10^3$  сравнимо часто обнаруживались во всех трёх группах (30%, 26,7% и 33,3% соответственно). Однако их количество до  $10^5$  и  $10^6$  и более значительно и достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалось во II и III группах наблюдаемых лиц (до 50% и 54,3% соответственно). Грибы рода *Candida* в 50% случаев выявлялись в низкой концентрации в I группе, а во I и II группах — в средней степени концентрации в 39,5% и 42,8% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ).

Данные о частоте встречаемости монокультур и ассоциаций в составе микробиоценозов наблюдаемых клинических групп представлены в таблице 1.

Таким образом, среди микробиоценозов 238 человек были обнаружены лишь в 3,8% случаев, при этом статически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще среди пациентов I группы. Монокультуры были представлены  $\beta$ -гемолитическими *Streptococcus spp.* (5 случаев), коагулазопозитивными *Staphylococcus spp.* (3 случая), *Pseudomonas spp.* (1 случай).

Минимальная частота 4- и 6-тикомпонентных ассоциаций отмечалась в III группе (по сравнению с I и II группами), и это было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). В остальных случаях статистически достоверной значимости между количеством разнокомпонентных ассоциаций в клинических группах выявлено не было.

В целом, в составе ассоциаций в микробиоценозах преобладали сочетания  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемолитических *Streptococcus spp.*, они же в сопровождении с коагулазоотрицательными и коагулазопозитивными *Staphylococcus spp.*, грибами рода *Candida*, а также *Corinebacteria spp.* и непатогенными *Neisseria spp.*

Особую ценность для проведения максимально эффективной и целенаправленной фармакотерапии данного заболевания представляет определение чувствительности идентифицированных возбудителей к основным представителям антимикробных ЛС.

В связи с этим нами была выполнена оценка чувствительности выявленных популяций, составляющих микробиоценоз глотки и нёбных миндалин у пациентов с ХКТ в сочетании с ХФ. По итогам проведённого анализа, максимальное число случаев чувствительности было установлено к имипенему (81%), цефотаксиму (77%), цефолатину (66,5%), цефоперазону (58%). К другим антибиотикам чувствительность составляла менее 55%. При этом максимальная частота устойчивости наблюдалась к эритромицину (78%), доксициклину (64%) и азитромицину (61%). При этом устойчивость одновременно к нескольким ЛС проявляли 57,14% ассоциаций микроорганизмов.

Отдельно было изучена чувствительность штаммов грибов рода *Candida*, вегетирующих в глотке у больных с ХКТ в сочетании с ХФ к антимикотическим ЛС. В результате максимальная чувствительность, составившая всего лишь 50% случаев, была выявлена к амфотерицину, в то время как к нистатину, интраконазолу и кетоконазолу отмечалась резистентность в 85%, 70% и 61,5% случаев соответственно. В 52,3% проб выявлялись штаммы, устойчивые к 3–4 антимикотикам.

### Обсуждение

Как уже было нами отмечено, основные сведения, представленные в доступных источниках информации, касаются микрофлоры либо задней стенки глотки, либо нёбных миндалин [7–12]. Так, исходя из данных, представленных в отечественной и зарубежной медицинской литературе, наиболее частыми «находками» при проведении бактериологического исследования образцов из небных миндалин становятся *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida*, хламидии и микоплазмы. Таким образом, «классическое» рассмотрение стрептококка в качестве основного возбудителя тонзиллита на сегодняшний день эволюционировало до теории смешанной флоры [15]. Кроме этого, в медицинской литературе появляется всё больше сведений о значимости в патогенезе тонзиллярной патологии возбудителей не только на слизистой оболочке, но и внутриклеточно, в частности в паренхиме небных миндалин, что значительно осложняет их элиминацию [16, 17]. Что касается комплексного изучения микробиоценоза при сочетании ХТ и ХФ, то таких данных в литературе крайне недостаточно. Кроме того, в литературе не представлены сведения о микрофлоре задней стенки глотки и нёбных миндалин при смешанной патологии, учитывающие преимущественное

поражение одного из данных образований лимфо-глоточного кольца.

Проведённые нами детальный клинический осмотр и опрос пациентов при сочетании ХТ и ХФ позволил выделить три варианта проявлений коморбидной ЛОР-патологии: с преобладанием признаков обострения ХТ, с проявлениями преимущественно ХФ и с клиникой обострения ХТ и ХФ в равной степени.

Следующим этапом стало проведение исследования микробиоценоза глотки и нёбных миндалин пациентов с данным видом ЛОР-коморбидности различных клинических вариантов. В результате в пробах выявлялись представители как резидентной ( $\alpha$ -гемолитические и негемолитические стрептококки, эпидермальные стафилококки, коринеформные бактерии, нейсерии), так и транзитной флоры (грибы рода *Candida*, золотистые стафилококки) верхних дыхательных путей, однако их соотношение было неравномерным и отличалось от нормального.

В частности,  $\beta$ -гемолитические *Streptococcus spp.* выявлялись микробиоценозе глотки и нёбных миндалин у большинства пациентов всех групп. Учитывая, что в микробиоценозах условно-здоровых людей их практически не бывает, их присутствие даже в количестве  $10^3$  можно расценивать в качестве этиологически значимого фактора развития тонзиллярно-фарингеального воспаления.

Интересным оказался факт обнаружения грибов рода *Candida* во II и III группах статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще, чем в I группе, следовательно, их вклад в развитие воспалительного процесса в нёбных миндалинах не является значимым.

Аналогичная картина складывалась и с коагулазопозитивными *Staphylococcus spp.*, которые статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировались во II и III группах больных, при этом в III достоверно чаще, чем во II ( $p < 0,05$ ).

Встречаемость резидентных микроорганизмов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) была меньше в III группе, то есть при равной степени выраженности патологических изменений в нёбных миндалинах и слизистой оболочке задней стенки глотки.

Следует отметить, что большинство исследователей считают, что мазки с поверхности небных миндалин не обладают высокой степенью информативности, так как у 10% здоровых людей при бактериологическом исследовании носо- и ротоглотки выявляют *Streptococcus spp.*, а у 40% — *Staphylococcus spp.* Более информативный метод — подсчёт количества микробных клеток в мазке. Однако ввиду трудоёмкости данный вид исследования применяется нечасто.

В настоящем исследовании количественное содержание микроорганизмов в биоценозе глотки и нёбных миндалин было оценено. В результате было выявлено некоторое уменьшение представительства резидентных микроорганизмов на фоне перемещения транзитного вида  $\beta$ -гемолитических *Streptococcus spp.* в постоянные виды.

При всех клинических вариантах проявления сочетания ХТ и ХФ от 20,9% до 46,7% исследованных микробиоценозов представляли собой ассоциации из 3–4 компонентов, а монокультуры статистически значимо чаще встречались в I группе пациентов.

Что касается оценки чувствительности идентифицированных возбудителей к основным представителям антимикробных ЛС, то полученные нами результаты свидетельствовали о низком уровне чувствительности к «базовым» антибиотикам, являющихся стартовой терапией при неосложнённых инфекциях верхних дыхательных путей, при этом в 57,14% случаев устойчивость носила характер множественной, то есть к нескольким ЛС.

Аналогичные данные были получены и в отношении противогрибковых ЛС: к амфотерицину В, системному средству с достаточно выраженными побочными эффектами чувствительность проявили только 50% грибов рода *Candida*, вегетирующих в глотке пациентов с ХТФ, в то время как к таким «стандартным» антимикотикам, как нистатин и интраконазол, она составила всего 15% и 30%, соответственно. При этом более чем у половины пациентов штаммы грибов рода *Candida* проявляли устойчивость одновременно к 3–4 противогрибковым ЛС.

Полученные данные подтверждают необходимость поиска и внедрения в лечебную практику новых антибактериальных ЛС, способных преодолевать лекарственную резистентность при сочетании ХТ и ХФ.

## Выводы

1. Качественный и количественный составы микробиоценозов глотки и нёбных миндалин у пациентов с ХКТ в сочетании с ХФ различаются в зависимости от клинического варианта проявления обозначенной коморбидности: встречаемость резидентных микроорганизмов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) была меньше в III группе; коагулазопозитивные *Staphylococcus spp.* статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировались во II и III группах больных, при этом в III достоверно чаще, чем во II ( $p < 0,05$ ); грибы рода *Candida* во II и III группах выявлялись статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще, чем в I группе; во всех группах наблюдалось перемещение транзитного вида  $\beta$ -гемолитических *Streptococcus spp.* в постоянные виды: их концентрация  $10^6$  и более наблюдалась у большинства обследуемых пациентов во всех трех группах, составив, соответственно, 77,7%, 80,4% и 91,7%.

2. При всех клинических вариантах проявления сочетания ХКТ с ХФ от 20,9% до 46,7% исследованных микробиоценозов являлись ассоциациями из 3–4 компонентов, а монокультуры статистически значимо чаще встречались у пациентов с преобладанием признаков ХТ.

3. В 57,14% и 52,3% случаев, соответственно, регистрировалась множественная устойчивость к антибактериальным и противогрибковым ЛС.

4. Результаты, полученные в ходе выполнения настоящего исследования, подтверждают необходимость поиска и внедрения в лечебную практику новых антибактериальных ЛС для эффективной фармакотерапии, часто встречающейся в клинической практике ЛОР-коморбидности в виде сочетания ХКТ с ХФ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Еремин С.А., Шамкина П.А. Клиническая эффективность препаратов бензидамина в терапии обострений хронического тонзиллофарингита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(2-2):36–41. Krivopalov A.A., Ryzantsev S.V., Eremin S.A., Shamkina P.A. Clinical efficacy of benzydamine drugs in the treatment of exacerbations of chronic tonsillopharyngitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(2-2):36–41. (In Russ.) eLIBRARY ID: 37355162 EDN: MLVJQQ
2. Мирзоева Е.З., Портенко Г.М., Портенко Е.Г., Шматов Г.П. Современная информационная технология помощник врача в диагностике хронического тонзиллита и хронического фарингита. *Российская оториноларингология*. 2015;4(77):74–78. Mirzoeva E.Z., Portenko E.G., Portenko G.M., Shmatov G.P. Modern informational technology - a helper of a doctor in the diagnosis of chronic tonsillitis and chronic pharyngitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2015;4(77):74–78. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24087025 EDN: UHCMYJ
3. Портенко Г.М., Шматов Г.П. Хронический тонзиллофарингит и информационная технология его диагностики. *Российская оториноларингология*. 2017;6(91):100–106. Portenko G.M., Shmatov G.P. Chronic tonsillopharyngitis and information technology for its diagnostic. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;6:100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-6-100-106>
4. Ceylan ME, Çukurova I, De Corso E. Chronic Tonsillopharyngitis, In: Cingi C. et al. (eds.) *Pediatric ENT Infections*. 2022.

- [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80691-0\\_45](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80691-0_45)
5. Celik E.K. Acute and Chronic Tonsillopharyngitis. In: *Infections in Otolaryngology*. 2022. <https://doi.org/10.69860/nobel.9786053359401.8>
  6. Товмасын А.С., Филина Е.В., Голубева Л.И., и др. Хронический фарингит. Современные подходы к диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(3):56-62. Tovmasyan AS, Filina EV, Golubeva LI, et al. Chronic pharyngitis. Modern approaches to diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(3):56-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228803156>
  7. Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности применения препарата Тонзилгон® N в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20-24. Gurov A.V., Yushkina M.A. Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.000027>
  8. Хуснутдинова Л.М. Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме и при патологии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2006;1:60-63. Khusnutdinova L.M. Microflora of the mucous membrane of human tonsils in the normal state and in pathology. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2006;1:60-63. (In Russ.) eLIBRARY ID: 11629658 EDN: JUMUJJ
  9. Цыркунов В.М., Рыбак Н.А., Васильев А.В., Рыбак Р.Ф. Микробиологические и морфологические аспекты хронического тонзиллита. *Инфекционные болезни*. 2016;14(1):42-47. Tsyrcunov V.M., Rybak N.A., Vasil'ev A.V., Rybak R.F. Microbiological and morphological aspects of chronic tonsillitis. *Infectious diseases*. 2016;14(1):42-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-1-42-47>
  10. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2009;79(5):383-390. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2013;88(4):222. PMID: 19275067.
  11. Raju G., Selvam E.M. Evaluation of microbial flora in chronic tonsillitis and the role of tonsillectomy. *Bangladesh Journal of Otorhinolaryngology*. 2012;18(2):109-113. <https://doi.org/10.3329/bjo.v18i2.11982>
  12. Shaik A., Krishna T.G., Sayyad A.P. A study on tonsil core culture in chronic and recurrent tonsillitis. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2018;7(29):3308-3311. <https://doi.org/10.14260/jemds/2018/745>
  13. Haidara A., Sidibé Y., Samaké D., Coulibaly A., Touré M., Coulibaly B. Tonsillitis and their complications: epidemiological, clinical and therapeutic profiles. *Int. J. Otolaryngology and Head & Neck Surg*. 2019;8(3):98-105. <https://doi.org/10.4236/ijohns.2019.83011>
  14. Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Клинико-микробиологические особенности хронического тонзиллофарингита различных клинических вариантов. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023;3:75-79. Meloyan E.K., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. Clinical and microbiological features of chronic tonsillopharyngitis of various clinical types. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2023;3:75-79. (In Russ.) eLIBRARY ID: 54017180 EDN: SLNAHW
  15. Рязанцев С.В., Криволапов А.А., Еремин С.А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита. *Русский Медицинский Журнал*. 2017;23:1688-1694. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A. Features of nonspecific prevention and treatment of patients with exacerbation of chronic tonsillitis. *RMJ*. 2017;23:1688-1694. eLIBRARY ID: 32244025 EDN: YLAYJG
  16. Шишкунова Т. М. Современные методы диагностики и консервативного лечения хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2022;21(3):96-111. Shishkunova T.M. Modern methods of diagnosis and conservative treatment of chronic tonsillitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(3):96-111. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-96-111>
  17. Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит, этиологические и патогенетические аспекты развития метатонзиллярных осложнений. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):65-70. Chronic tonsillitis, etiological and pathogenetic aspects of the development of metatonsillar complications. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(3):65-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580365-70>

#### Информация об авторах

**Мелоян Елена Константиновна**, врач-оториноларинголог, ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко», Ростов-на-Дону, Россия; [nmeloyan@yandex.com](mailto:nmeloyan@yandex.com)

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Ганцгорн Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

#### Information about the authors

**Elena K. Meloyan**, otorhinolaryngologist, Central City Hospital named N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia; [nmeloyan@yandex.com](mailto:nmeloyan@yandex.com)

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

Получено / Received: 28.02.2025

Принято к печати / Accepted: 24.05.2025

## МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРЕКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1 У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ НА ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

С.А. Газзаева, О.В. Ремизов, З.Т. Астахова, А.З. Авсарагова

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

**Цель:** изучение взаимосвязей уровня МСР-1 в крови у больных с дислипидемией и хронической болезнью почек 5 стадии на гемодиализе (ГДФ) с метаболическими и гемодинамическими параметрами, а также риском сердечно-сосудистых осложнений. **Материал и методы:** исследование одномоментное, когортное, с ретроспективным анализом сердечно-сосудистых осложнений. В исследование было включено 103 пациента, средний возраст составил  $61,9 \pm 12,9$  лет. Фиксировались сердечно-сосудистые осложнения, которые на момент обследования уже развились в период получения пациентами диализного лечения. Всем пациентам проводилось определение параметров липидограммы, включая липопротеин (а) и окисленные липопротеины. Также определялись параметры обмена веществ, признаки сосудистой кальцификации, сосудистой жесткости, нутритивного статуса. **Результаты:** среднее значение МСР-1 в исследованной когорте пациентов составило  $54,3 \pm 13,6$  пг/мл и колебалось от 31 до 79 пг/мл. У больных на ГДФ рост концентрации МСР-1 происходил однонаправленно с ростом уровней ЛП(а) и окЛПНП, играющих большую роль в процессе атерогенеза. Также выявлено однонаправленное повышение уровня МСР-1 в крови по мере нарастания выраженности уремической кальцификации клапанов и стенки аорты, гиперурикемии и признаков сосудистого воспаления (СРБ). Повышение уровня МСР-1 сопровождалось высокой вероятностью выявления сосудистой кальцификации и кальцификации клапанов сердца, периферического атеросклероза, коронарных поражений, мозгового инсульта (МИ) и комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН. **Заключение:** МСР-1 оказывает негативное влияние на риск сердечно-сосудистых событий как в виде самостоятельного воздействия, так и в виде комбинированного воздействия с параметрами липидного обмена и гемодинамическими факторами. Последнее явилось мотивацией для разработки оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1, которая позволяет оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, липопротеин (а), гемодиализация.

**Для цитирования:** Газзаева С.А., Ремизов О.В., Астахова З.Т., Авсарагова А.З. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 у больных с дислипидемией и хронической болезнью почек 5 стадии на гемодиализе, взаимосвязь с факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):47-57. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-47-57.

**Контактное лицо:** Газзаева Светлана Ахсарбековна, lana.gazzaeva@bk.ru

## MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5 ON HEMODIAFILTRATION, RELATIONSHIP WITH RISK FACTORS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

S.A. Gazzaeva, O.V. Remizov, Z.T. Astakhova, A.Z. Avsaragova

North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

**Objective:** To study the interrelationships of MCP-1 levels in the blood of patients with dyslipidemia and stage 5 chronic kidney disease on hemodiafiltration (HDF) with metabolic and hemodynamic parameters, as well as the risk of cardiovascular complications. **Materials and methods:** a single-stage, cohort study with a retrospective analysis of cardiovascular complications. The study included 103 patients with an average age of  $61.9 \pm 12.9$  years. Cardiovascular complications were recorded, which at the time of the examination had already developed during the period of dialysis treatment. Lipidogram

parameters, including lipoprotein(a) and oxidized lipoproteins, were determined in all patients. Metabolic parameters, signs of vascular calcification, vascular stiffness, and nutritional status were also determined. **Results:** the average value of MCP-1 in the studied cohort of patients was  $54.3 \pm 13.6$  pg/ml and ranged from 31 to 79 pg/ml. In patients with HDF, an increase in the concentration of MCP-1 occurred unidirectionally with an increase in the levels of LP(a) and LDL, which play an important role in the process of atherogenesis. There was also a unidirectional increase in MCP-1 levels in the blood as the severity of uremic calcification of the valves and aortic wall, hyperuricemia, and signs of vascular inflammation (CRP) increased. An increase in MCP-1 levels was accompanied by a high probability of detecting vascular calcification and calcification of the heart valves, peripheral atherosclerosis, coronary lesions, cerebral stroke (MI) and a combined MI + MI + CHF point. **Conclusion:** MCP-1 has a negative effect on the risk of cardiovascular events, both as an independent effect and as a combined effect with parameters of lipid metabolism and hemodynamic factors. The latter was the motivation for the development of the original LDL-C + LP(a) scale + MCP-1, which allows you to assess the risk of developing cardiovascular complications.

**Keywords:** monocyte chemoattractant protein-1; lipoprotein(a), hemodiafiltration.

**For citation:** S.A. Gazzaeva, O.V. Remizov, Z.T. Astakhova, A.Z. Avsaragova Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease stage 5 on hemodiafiltration, relationship with risk factors and cardiovascular complications. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):47-57. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-47-57.

**Corresponding author:** Svetlana A. Gazzaeva, lana.gazzaeva@bk.ru.

## Введение

В развитии атеросклеротического процесса важную роль играют не только атерогенные дислипидемии, но и состояние сосудистой стенки в части её проницаемости, способности к аккумуляции липидных компонентов и их преобразования в липидные пятна [1—3]. Данный процесс обеспечивается целым рядом хемокинов, среди которых особое место занимают и факторы адгезии (ICAM, VCAM и др.), и хемотаксические факторы [4]. Важную роль в хемотаксисе играет моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), главной функцией которого является экстравазация лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления [5]. К хемокинам, помимо MCP-1, относят MIP-1 $\beta$  (macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ ) и RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted). В настоящее время изучено более 50 хемокинов и 20 G-белок-связанных хемокиновых рецепторов, играющих определённую биологическую роль [6]. Свою активность они реализуют через рецепторы, связанные с гетеротримерным G-белком. MCP-1, он же CCL2 (CC motif ligand 2), который является цитокином, относящимся к группе CC-хемокинов ( $\beta$ -хемокинов).

В ряде работ было показано увеличение уровня MCP-1 в крови у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в сравнении с когортой с нормальной функцией почек [7, 8]. Уремические токсины, такие как  $\beta$ -крезил сульфат, индоксил сульфат, обладают провоспалительными свойствами и запускают каскад высвобождения ряда хемокинов, в том числе и MCP-1 [9, 10]. У больных на гемодиализе выявлены взаимосвязи между уровнями уремических токсинов и концентрацией MCP-1, что свидетельствует о связи уровня MCP-1 с выраженностью почечной дисфункции с явлениями системного воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дис-

функции и атеросклероза [11, 12]. Более того, повышение уровня MCP-1 у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при ХБП и без неё независимо ассоциируется со смертностью [7].

Известно, что MCP-1 существует в двух основных формах: циркулирующей, активирующей пул моноцитов в кровеносном русле, и тканевой, участвующей в процессах воспаления путём привлечения моноцитов в очаг повреждения. Индуцированная MCP-1 миграция моноцитов в стенку сосуда является ключевым событием, способствующим развитию атеросклероза. В одном из исследований были изучены атеросклеротические бляшки 1199 пациентов после операции эндартерэктомии вследствие стеноза сонной артерии. Было установлено, что экспрессия MCP-1 в атеросклеротических бляшках была связана с критериями уязвимости бляшек, то есть с характеристиками воспаления бляшек, гистологическими признаками уязвимости, клинической нестабильностью бляшек и периоперационными сосудистыми осложнениями в течение месяца после эндартерэктомии [13].

В мексиканском исследовании было показано, что на каждые десять пг/мл повышения уровня MCP-1 в крови риск развития преждевременной ИБС увеличивается на 2,7% у лиц с генотипом AA гена MCP-1 [5]. Также было показано влияние повышенной концентрации MCP-1 на риск развития каротидного атеросклероза и дальнейшего развития мозгового инсульта [14].

В настоящее время существуют модели стратификации риска инфаркта миокарда, в которые интегрирован повышенный уровень MCP-1 в крови как фактора риска [15]. Однако большие сложности возникают в оценке роли уровня MCP-1 в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с дислипидемией и ХБП 5 стадии, в связи с этим исследования на диализных когортах пациентов представляют актуальными.

**Цель исследования** — изучение взаимосвязей уровня МСР-1 в крови у больных с дислипидемией и хронической болезнью почек 5 стадии на гемодиализе (ГДФ) с метаболическими и гемодинамическими параметрами, а также риском сердечно-сосудистых осложнений.

### Материал и методы

Исследование одномоментное, когортное, с ретроспективным анализом сердечно-сосудистых осложнений. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: пациенты с ХБП различного генеза 5Д стадии, получающие лечение хронической гемодиализацией (ГДФ), имевшие до старта заместительной почечной терапии (ЗПТ) результаты исследования липидного профиля крови, получающие и сохранившие её на ГДФ или не получающие статины.

Формирование внутригрупповых страт и подходы к рандомизации групп — свободный сплошной набор пациентов. Набор в две группы (с уровнем МСР-1 выше и ниже медианы распределения в когорте). В исследование не включались пациенты младше 18 и старше 80 лет, имеющие иные вторичные причины развития дислипидемии, кроме ХБП (пациенты с патологией щитовидной железы, с нефротическим синдромом, болезнями печени, приёмом глюкокортикоидов и цитостатиков по каким-либо причинам), пациенты с наследственными дислипидемиями.

В исследование были включены 103 пациента, средний возраст которых составил  $61,9 \pm 12,9$  лет, из них лиц мужского пола было 65, женского пола — 38. Все пациенты имели ХБП 5Д стадии и получали терапию ГДФ на протяжении от 2 лет до 21 года (в среднем  $7,9 \pm 3,3$  лет). Продолжительность ХБП составила  $17,4 \pm 3,3$  года и колебалась от 6 до 3 лет. Артериальная гипертензия (АГ) регистрировалась у 77 пациентов, сахарный диабет (СД) — у 51 пациента (СД 1 типа — у 14 пациентов, СД 2 типа — у 37 пациентов).

Поскольку исследование являлось одномоментным, фиксировались сердечно-сосудистые осложнения, которые на момент обследования уже развились в период получения пациентами лечения ГДФ. Ряд осложнений в дальнейшем статистически анализировался самостоятельно либо в составе комбинированных точек. Учитывались следующие осложнения:

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 или более функционального класса со

сниженной или умеренно сниженной систолической функцией, отмечено 15 событий (7 пациентов имели 2ФК, 8 пациентов — 3ФК);

- инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 14 пациентов;
- хроническая ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия (ХИБС, стенокардия) у 3 пациентов;
- мозговой инсульт перенесли 5 пациентов;
- чрескожное коронарное вмешательство в виде ангиопластики со стентированием (ЧКВ/стентирование) у 9 пациентов;
- признаки периферического атеросклероза были зарегистрированы у 10 пациентов (у 4 — стеноз почечных артерий, у 6 — атеросклероз бедренных артерий или подвздошно-бедренного сегмента);

В качестве комбинированных точек анализировались следующие:

- периферический атеросклероз + МИ — у 13 пациентов;
- ХИБС/стенокардия + ЧКВ/стентирование + ИМ — у 17 пациентов;
- ИМ + МИ + ХСН — у 17 пациентов.

Причины развития ХБП были следующими: диабетическая нефропатия — у 51 пациента, гломерулонефриты и тубулоинтерстициальные нефриты — у 36 пациентов, гипертоническая нефропатия — у 13 пациентов, поликистозная болезнь почек — у 3 пациентов.

45 пациентов получали статины, 41 пациенту был назначен аторвастатин, 4 пациентам — розувастатин. У 9 пациентов доза аторвастатина составила 10 мг, у 26 — 20 мг и у 6 — 40 мг, у 2 пациентов доза розувастатина составила 10 мг, у 2 — 20 мг.

Наиболее распространённой формой дислипидемии был IIa тип по классификации Фридриксена (82%), IIb тип наблюдался у 14% пациентов, III тип — у 2% пациентов, IV тип — у 2% пациентов.

Всем пациентам проводилось объективное и общеклиническое обследование. Анализировались лабораторные показатели: общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины до и после ГДФ, а также % снижения уровня мочевины во время ГДФ, мочевая кислота, параметры электролитного обмена, фосфор, кальций общий, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ)). Фиксировали данные липидограммы, выполненные до старта ЗПТ: общий холестерин крови (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-нелПВП, триацилглицериды. В ходе проведения исследования определяли все перечисленные параметры липидограммы с помощью иммуноферментного анализа. Окисленные

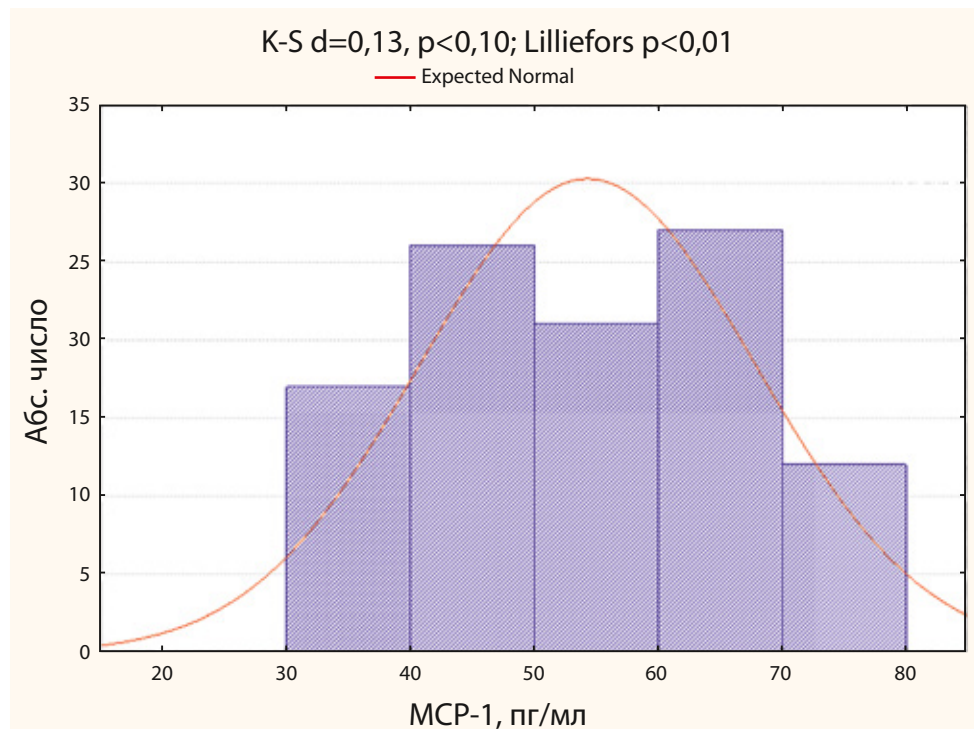


Рисунок 1. Ранговое распределение пациентов по значениям MCP-1  
 Figure 1. Rank distribution of patients by MCP-1 values

ЛПНП (ок-ЛПНП) определялись с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, ЛП(а) в крови — латексным турбидиметрическим методом. Оценивали индекс атерогенности путем отношения ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и предложенный нами индекс (ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП)\*ЛП(а). Также в ходе исследования однократно определяли концентрацию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в крови методом количественного иммуноферментного анализа с применением системы для мультиплексного анализа и принципа проточной цитофлуориметрии.

Нами была предложена оригинальная шкала, включающая данные об уровнях ХС-ЛПНП, ЛП(а) и MCP-1. Для её расчёта нами принимались за 0 баллов значения ХС-ЛПНП<1,4 ммоль/л, и значения ЛП(а)<30 мг/дл, значения MCP-1 менее 55 пг/мл (55 пг/мл медиана значения данного признака в группе). Значения выше указанных пороговых уровней принимались за 1 балл. Далее баллы по всем трём показателям суммировались и представлялись как «шкала ХС-ЛПНП+ЛП(а)+MCP-1».

В ходе эхокардиографического исследования учитывались данные выраженности кальцификации клапанов сердца по полуколичественной шкале оценки степени кальциноза для структур сердца.

С целью оценки кальцификации брюшного отдела аорты пациентам проводилась обзорная рентгенография брюшной полости в боковой проекции. Степень кальцификации оценивали с использованием шкалы Каурпила, которая позволяет осуществлять оценку степени тяжести кальцификации на уровне каждого отдельного сегмента.

Оценивались параметры нутритивного статуса. Определялся индекс массы тела (ИМТ) (по формуле: вес пациента (кг)/рост пациента (метр<sup>2</sup>)), уровень сывороточного альбумина и абсолютное содержание лимфоцитов в крови, уровень трансферрина крови. Также оценивалась окружность плеча (ОП, см), окружность талии (ОТ, см) с помощью мягкой измерительной ленты, толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ, см) с помощью калипера, объём мышц плеча по формуле (ОМП, см). Поскольку ОТ имеет гендерные различия, значение ОТ у лиц женского пола умножалось на 1,175 (поправочный коэффициент) для того, чтобы можно было сгладить гендерные различия для последующего статистического анализа. Выраженность нутритивных расстройств с оценкой степени белково-энергетической недостаточности (БЭН) рассчитывали по методике Bilbrey G.L., Cohen T.L. [16]. Скорость распространения каротидно-феморальной пульсовой волны (СРПВ, м/сек) определялась с помощью

Таблица / Table 1

**Корреляционные взаимосвязи МСР-1 с антропометрическими, метаболическими  
и гемодинамическими параметрами****Correlation relationships of MSR-1 with anthropometric, metabolic and hemodynamic parameters**

| Признак                     | г     | Признак         | г     |
|-----------------------------|-------|-----------------|-------|
| Возраст                     | 0,15  | Мочевая кислота | 0,22* |
| Длит-ть ХБП                 | -0,08 | % ↓ мочевины    | 0,09  |
| Длит-ть ШДФ                 | 0,08  | О. белок        | 0,21  |
| ОХС                         | 0,41* | Ферритин        | 0,02  |
| ХС-ЛПНП                     | 0,46* | Гемоглобин      | -0,05 |
| ХС-ЛПВП                     | -0,09 | СОЭ             | 0,18  |
| ХС-неЛПВП                   | 0,42* | ПТГ             | 0,13  |
| ХС-ЛПОНП                    | -0,09 | Кальций         | -0,01 |
| ТАГ                         | -0,07 | Фосфор          | -0,11 |
| ЛП(а)                       | 0,76* | Глюкоза         | -0,09 |
| окЛПНП                      | 0,58* | Осм-ть плазмы   | -0,08 |
| Степень кальциноза клапанов | 0,30* | АЛТ             | -0,13 |
| Степень кальцификации аорты | 0,31* | АСТ             | -0,14 |
| ΔОХС                        | 0,30* | ГГТП            | -0,19 |
| ΔХС-ЛПНП                    | 0,33* | СРБ             | 0,32* |
| ΔХС-ЛПВП                    | 0,01  | НbA1с           | 0,16  |
| ΔХС-неЛПВП                  | 0,35* | ИМТ             | 0,28* |
| ΔХС-ЛПОНП                   | 0,01  | Альбумин крови  | -0,11 |
| ΔТАГ                        | -0,15 | Трансферрин     | -0,17 |
| ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП           | 0,38* | ОТ*1,175(ПК)    | 0,31* |
| (ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП)*ЛП(а)   | 0,66* | ТКЖСТ           | 0,27* |
| ОХС до старта ЗПТ           | -0,11 | ОП              | 0,20* |
| ХС-ЛПНП до старта ЗПТ       | -0,09 | ОМП             | 0,20* |
| ХС-ЛПВП до старта ЗПТ       | -0,08 | БЭН             | -0,01 |
| ХС-неЛПВП до старта ЗПТ     | -0,08 | САД             | 0,24* |
| ХС-ЛПОНП до старта ЗПТ      | -0,08 | ДАД             | 0,22* |
| ТАГ до старта ЗПТ           | -0,11 | ПД              | 0,18  |
| Креатинин                   | -0,10 | СРПВ            | 0,19  |

методики сфигмографии на аппарате для объемной сфигмографии.

Предварительно размер выборки определялся по методу Отдельновой К.А. [17]. Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы «STATISTICA 10.0» (StatSoftInc., США). Характер распределения количественных признаков в исследованной когорте больных на ГДФ определялся методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. Использовались методы описательной статистики, а также корреляционный и логит-

регрессионный анализы. Для оценки информативности инструментов прогнозирования использовали ROC-анализ.

**Результаты**

Среднее значение МСР-1 в исследованной когорте пациентов составило  $54,3 \pm 13,6$  пг/мл и колебалось от 31 до 79 пг/мл (рис. 1).

Нами был проведен корреляционный анализ с установлением взаимосвязей МСР-1 с различными изученными параметрами (табл. 1).

Таблица / Table 2

**Вероятность выявления события в зависимости от уровня МСР-1 в крови**

***Probability of event detection depending on the level of MCP-1 in the blood***

| Комбинированная точка                     | Const.B | Estimate (оценка) | OR (range) | $\chi^2$ | p       |
|-------------------------------------------|---------|-------------------|------------|----------|---------|
| Кальцификация аорты и/или клапанов сердца | -4,41   | 0,07              | 23,56      | 57,7     | 0,0001  |
| Кальцификация клапанов сердца             | -5,2    | 0,07              | 27,3       | 49,3     | 0,0003  |
| Кальцификация аорты                       | -4,38   | 0,06              | 19,4       | 55,76    | 0,0004  |
| Периферический атеросклероз               | -5,91   | 0,06              | 20,4       | 30,1     | 0,02    |
| Периферический атеросклероз+МИ            | -6,2    | 0,07              | 32,6       | 34,6     | 0,003   |
| ХИБС/стенокардия                          | -8,59   | 0,08              | 55,3       | 12,2     | 0,09    |
| ЧКВ/стентирование                         | -7,71   | 0,09              | 71,3       | 26,2     | 0,003   |
| ИМ                                        | -10,9   | 0,15              | 1138       | 28,6     | <0,0001 |
| МИ                                        | -7,89   | 0,08              | 49,6       | 17,8     | 0,03    |
| ХИБС+ЧКВ/стентирование+ ИМ                | -10,6   | 0,15              | 1084       | 31,88    | <0,0001 |
| ИМ+МИ+ХСН                                 | -10,37  | 0,15              | 1607       | 36,8     | <0,0001 |

Отмечено, что связь МСР-1 с атерогенными фракциями ЛП оказывает содружественное воздействие на сосудистую стенку в процессе развития атеросклероза. Важно также отметить, что у больных на ГДФ рост концентрации МСР-1 происходил однонаправленно с ростом уровней ЛП(а) и окЛПНП, также играющих большую роль в процессе атерогенеза. Не остановила рост концентрации МСР-1 и высокая вариабельность ХС в додиализный-диализный периоды ХБП, по мере роста уровня атерогенных ЛП за это время происходило и повышение концентрации МСР-1. Поскольку когорта пациентов получала лечение ГДФ, ей были свойственны все те изменения, которые наблюдаются при уремической интоксикации. То есть было выявлено однонаправленное повышение уровня МСР-1 в крови по мере нарастания выраженности уремической кальцификации клапанов и стенки аорты, гиперурикемии и признаков сосудистого воспаления (СРБ).

Также концентрация МСР-1 нарастала у пациентов по мере повышения массы тела и усугубления проявлений абдоминального ожирения (ОТ).

Это в свою очередь позволяет рассматривать роль хемотаксических факторов, участвующих в развитии атеросклероза (МСР-1), в формировании ряда метаболических расстройств у больных на ГДФ. Далее нами было показано, что повышение уровня МСР-1 наблюдается у пациентов по мере повышения САД и ДАД.

Поскольку уровень МСР-1 был связан с целым рядом факторов, которые влияют на прогноз течения заболевания, следовало предпо-

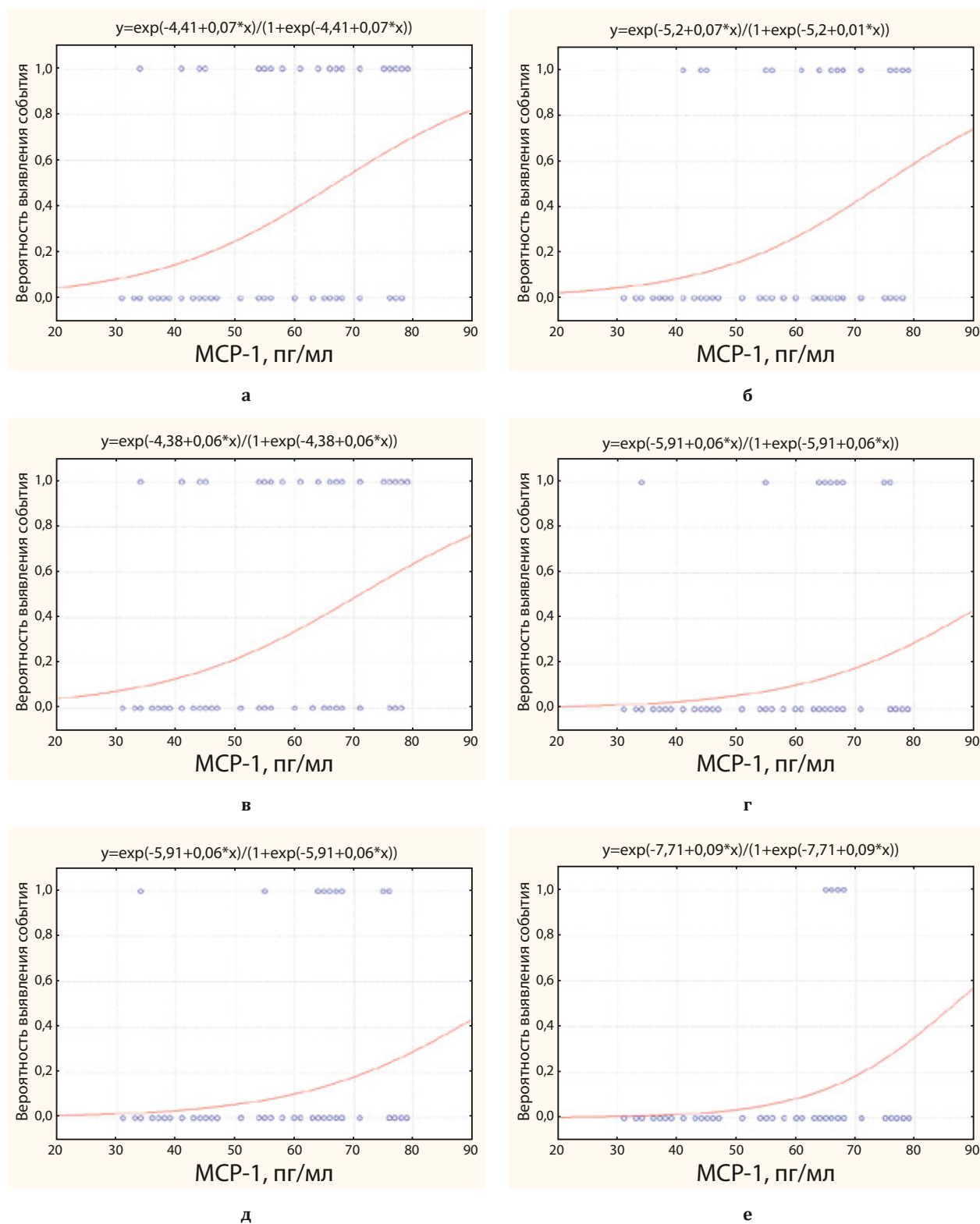
ложить, что уровень МСР-1 также будет влиять и на прогноз. С этой целью нами проведён логит-регрессионный анализ и определены те точки, на вероятность развития которых уровень МСР-1 оказывает влияние (табл. 2).

Повышение уровня МСР-1 сопровождалось высокой вероятностью выявления сосудистой кальцификации и кальцификации клапанов сердца, периферического атеросклероза, коронарных поражений, МИ и комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН. Ниже представлены графические изображения логит-регрессионной связи (рис. 2, 3).

На основании логит-регрессионного анализа нами были составлены номограммы прогнозирования вероятности выявления сердечно-сосудистых событий (табл. 3).

Далее нами был проведён двухфакторный логит-регрессионный анализ риска таких комбинированных точек, как ИМ+МИ+ХСН, ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ и Периферический атеросклероз+МИ с участием в качестве одного из критериев МСР-1, а второй критерий выбирался на основании статистически значимого влияния на конечные точки в рамках однофакторного анализа (табл. 4).

Было показано, что на фоне повышения уровня МСР-1 увеличение значений ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-нелПВП, ЛП(а), а также уровня СРБ или СРПВ приводит к статистически значимому повышению вероятности выявления комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН. На вероятность выявления комбинированной точки ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ оказывало влияние содру-



**Рисунок 2. Вероятность выявления кальцификации в целом (а), кальцификации клапанов сердца (б), аорты (в), периферического атеросклероза (г), периферического атеросклероза+МИ (д), ЧКВ/стентирования (е) в зависимости от уровня MCP-1 в крови**

**Figure 2. Probability of detecting calcification in general (a), calcification of heart valves (b), aorta (c), peripheral atherosclerosis (d), peripheral atherosclerosis + MI (d), PCI/stenting (e) depending on the level of MCP-1 in the blood**

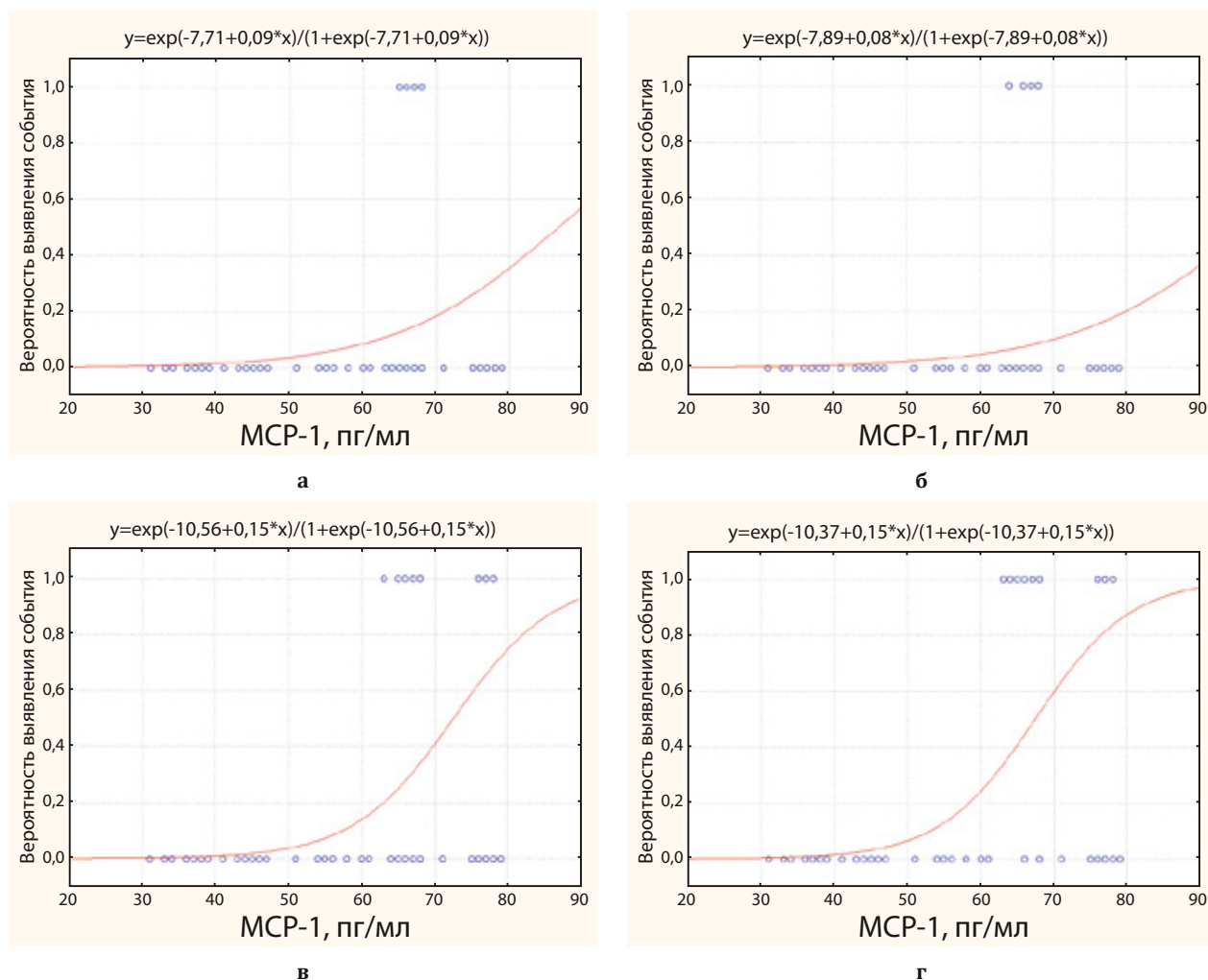


Рисунок 3. Вероятность выявления ИМ (а), МИ (б), ХИБС+ЧКВ/стентирование+ ИМ (в), ИМ+МИ+ХСН (г) в зависимости от уровня MCP-1 в крови  
 Figure 3. Probability of detecting MI (a), MI (b), CIHD+PCI/stenting+ MI (c), MI+MI+CHF (d) depending on the level of MCP-1 in the blood

Таблица / Table 3

**Номограммы прогнозирования вероятности выявления событий в зависимости от уровня MCP-1 в крови**

*Nomograms for predicting the probability of detecting events depending on the level of MCP-1 in the blood*

|                             | Кальцификация аорты и/или клапанов сердца |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Кальцификация               | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                     | 4                                         | 9  | 12 | 26 | 40 | 57 | 70 | 82 |
| Кальцификация клапанов      | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                     | 2                                         | 4  | 9  | 13 | 26 | 43 | 60 | 77 |
| Кальцификация аорты         | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                     | 7                                         | 9  | 12 | 22 | 34 | 50 | 63 | 75 |
| Периферический атеросклероз | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                     | 1                                         | 3  | 5  | 7  | 10 | 17 | 30 | 43 |

|                                | Кальцификация аорты и/или клапанов сердца |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------------|-------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Периферический атеросклероз+МИ | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                        | 1                                         | 3  | 5  | 9  | 13 | 23 | 40 | 57 |
| ЧКВ/стентирование              | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                        | 1                                         | 2  | 4  | 7  | 9  | 19 | 37 | 56 |
| ИМ                             | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                        | 1                                         | 2  | 4  | 6  | 15 | 36 | 70 | 89 |
| МИ                             | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                        | 1                                         | 2  | 4  | 5  | 9  | 12 | 20 | 36 |
| ХИБС+ЧКВ/стентирование+ ИМ     | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                        | 1                                         | 2  | 4  | 5  | 11 | 30 | 73 | 90 |
| ИМ+МИ+ХСН                      | 20                                        | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| Риск, %                        | 1                                         | 2  | 3  | 9  | 24 | 60 | 87 | 95 |

Таблица / Table 4

**Вероятность выявления комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН, ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ и Периферический атеросклероз+МИ в зависимости от уровня MCP-1 в комбинации с другими параметрами**

*Probability of detecting a combined point of MI+MI+CHF, CIHD+PCI/stenting+MI and Peripheral atherosclerosis+MI depending on the level of MCP-1 in combination with other parameters*

| Комбинированная точка          | Const.B | Estimate (оценка), MCP-1/другой признак | OR (range), MCP-1/другой признак | $\chi^2$ | p       |
|--------------------------------|---------|-----------------------------------------|----------------------------------|----------|---------|
| ИМ+МИ+ХСН                      |         |                                         |                                  |          |         |
| ОХС                            | -11,4   | 0,15/0,24                               | 1368/4,09                        | 36,3     | <0,0001 |
| ХС-ЛПНП                        | -10,8   | 0,15/0,20                               | 1340/3,7                         | 36,5     | <0,0001 |
| ХС-неЛПВП                      | -11,2   | 0,15/0,26                               | 1282/4,7                         | 36,1     | <0,0001 |
| ЛП(а)                          | -10,4   | 0,16/-0,01                              | 2510/0,48                        | 36,7     | <0,0001 |
| СРБ                            | -12,5   | 0,18/0,05                               | 5335/70,5                        | 32,4     | <0,0001 |
| СРПВ                           | -11,6   | 0,15/0,17                               | 1329/6,4                         | 35,3     | <0,0001 |
| ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ      |         |                                         |                                  |          |         |
| Комбинированная точка          | Const.B | Estimate (оценка), MCP-1/другой признак | OR (range), MCP-1/другой признак | $\chi^2$ | p       |
| ХС-неЛПВП                      | -10,7   | 0,14/0,08                               | 993/1,56                         | 31,8     | <0,0001 |
| ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП              | -10,8   | 0,14/0,08                               | 938/2,1                          | 31,8     | <0,0001 |
| ЛП(а)                          | -10,7   | 0,14/0,01                               | 765/1,98                         | 31,8     | <0,0001 |
| Периферический атеросклероз+МИ |         |                                         |                                  |          |         |
| Комбинированная точка          | Const.B | Estimate (оценка), MCP-1/другой признак | OR (range), MCP-1/другой признак | $\chi^2$ | p       |
| ХС-ЛПНП                        | -6,57   | 0,07/0,24                               | 24,1/4,52                        | 34,2     | <0,0001 |
| ХС-ЛПВП                        | -2,13   | 0,07/-4,44                              | 26,1/0,01                        | 33,0     | 0,002   |
| ЛП(а)                          | -6,16   | 0,06/0,01                               | 19,4/2,2                         | 34,5     | 0,01    |
| СРПВ                           | -9,1    | 0,07/0,36                               | 23,8/49,9                        | 28,9     | <0,0001 |
| ПД                             | -12,3   | 0,07/0,11                               | 22,7/125                         | 30,4     | 0,0002  |

Таблица / Table 5

**Вероятность выявления комбинированных точек в зависимости  
от уровня шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1**

*Probability of establishing combined points depending  
on the level of the LDL-C+LP(a)+MCP-1 scale*

| Комбинированная точка       | Const.B | Estimate (оценка), МСР-1/другой признак | OR (range), МСР-1/другой признак | $\chi^2$ | p      |
|-----------------------------|---------|-----------------------------------------|----------------------------------|----------|--------|
| Периферический атеросклероз | -4,59   | 0,96                                    | 18,3                             | 30,5     | 0,03   |
| ЧВК/стентирование           | -5,0    | 1,24                                    | 41,0                             | 34,9     | 0,004  |
| ИМ                          | -60,3   | 20                                      | $39 \cdot 10^7$                  | 29,3     | <0,001 |
| МИ                          | -61,7   | 20                                      | $6 \cdot 10^8$                   | 31,6     | <0,001 |
| ИМ+МИ+ХСН                   | -89,8   | 29,9                                    | $1 \cdot 10^{13}$                | 33,9     | <0,001 |
| ХИБС/стенокардия            | -58,6   | 19                                      | $1 \cdot 10^9$                   | 11,3     | 0,03   |

Таблица / Table 6

**Параметры информативности оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1**

*Parameters of the information content of the original scale of LDL-C+LP(a)+MCP-1*

| Прогнозируемое событие      | AUC  | Чувствительность | Специфичность |
|-----------------------------|------|------------------|---------------|
| Периферический атеросклероз | 0,85 | 80               | 78            |
| ЧКВ/стентирования           | 0,84 | 80               | 78            |
| ИМ                          | 0,86 | 82               | 79            |
| МИ                          | 0,86 | 83               | 79            |
| ИМ+МИ+ХСН                   | 0,87 | 85               | 81            |
| ХИБС/стенокардия            | 0,85 | 82               | 79            |

жественное с ростом уровня МСР-1 повышение значений ХС-неЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и ЛП(а). Периферический атеросклероз + МИ выявлялся чаще по мере роста уровня МСР-1 в сочетании с повышением уровней ХС-ЛПНП, ЛП(а), снижением уровня ХС-ЛПВП, а также ростом СРПВ и ПД.

Поскольку МСР-1 обладает очевидным прогностическим воздействием в комбинации с рядом параметров липидного обмена, целесообразно было бы произвести анализ на основании комбинации данных факторов. Уровень ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л был у 12 из 103 пациентов (11,7%), ЛП(а) менее 30 мг/дл — у 25 из 103 пациентов (29,1%). По оригинальной шкале ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1 0 баллов был отмечен у 8 пациентов, 1 балл — у 19 пациентов, 2 балла — у 27 пациентов, 3 балла — у 49 пациентов.

Нами был проведён логит-регрессионный анализ с оценкой влияния оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1 на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений (табл. 5).

Нами был проведён ROC-анализ для оценки информативности полученной оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1 в отношении про-

гнозирования риска сердечно-сосудистых событий. В результате оценки прогностической информативности оригинальной шкалы была продемонстрирована её высокая чувствительность и специфичность в отношении целого ряда сердечно-сосудистых событий как в виде отдельно взятых эпизодов, так и в отношении комбинированных точек (табл. 6).

### Заключение

Таким образом, МСР-1 оказывает негативное влияние на риск сердечно-сосудистых событий как в виде самостоятельного воздействия, так и в виде комбинированного воздействия с параметрами липидного обмена и гемодинамическими факторами. Последнее явилось мотивацией для разработки оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1, которая позволяет оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Botts SR, Fish JE, Howe KL. Dysfunctional Vascular Endothelium as a Driver of Atherosclerosis: Emerging Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Front Pharmacol.* 2021;12:787541. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.787541>
2. Hooglugt A, Klatt O, Huveneers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(6):353-363. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000852>
3. Weinberg PD. Haemodynamic Wall Shear Stress, Endothelial Permeability and Atherosclerosis-A Triad of Controversy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:836680. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.836680>
4. Saud A, Ali NA, Gali F, Hadi N. The role of cytokines, adhesion molecules, and toll-like receptors in atherosclerosis progression: the effect of Atorvastatin. *J Med Life.* 2022;15(6):751-756. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0187>
5. Posadas-Sánchez R, Velázquez-Sánchez F, Reyes-Barrera J, Cardoso-Saldaña G, Velázquez-Argueta F, Antonio-Villa NE, et al. MCP-1 rs1024611 Polymorphism, MCP-1 Concentrations, and Premature Coronary Artery Disease: Results of the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. *Biomedicines.* 2024;12(6):1292. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061292>
6. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, Menne J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(1):42-49. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000186>
7. Gregg LP, Tio MC, Li X, Adams-Huet B, de Lemos JA, Hedayati SS. Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 with Death and Atherosclerotic Events in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2018;47(6):395-405. <https://doi.org/10.1159/000488806>
8. Fukami A, Yamagishi S, Adachi H, Matsui T, Yoshikawa K, Ogata K, et al. High white blood cell count and low estimated glomerular filtration rate are independently associated with serum level of monocyte chemoattractant protein-1 in a general population. *Clin Cardiol.* 2011;34(3):189-194. <https://doi.org/10.1002/clc.20834>
9. Masai N, Tatebe J, Yoshino G, Morita T. Indoxyl sulfate stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in human umbilical vein endothelial cells by inducing oxidative stress through activation of the NADPH oxidase-nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Circ J.* 2010;74(10):2216-2224. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0117>
10. Maciel RA, Rempel LC, Bosquetti B, Finco AB, Pecoits-Filho R, et al. p-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF- $\kappa$ B p65 in human vascular smooth muscle cells. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):153-160. (In English, Portuguese) <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160024>
11. Koeda Y, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, et al. Serum C-reactive protein levels and death and cardiovascular events in mild to moderate chronic kidney disease. *Int Heart J.* 2011;52(3):180-184. <https://doi.org/10.1536/ihj.52.180>
12. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):446-451. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.017>
13. Georgakis MK, van der Laan SW, Asare Y, Mekke JM, Haitjema S, Schoneveld AH, et al. Monocyte-Chemoattractant Protein-1 Levels in Human Atherosclerotic Lesions Associate With Plaque Vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(6):2038-2048. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316091>
14. Nyárády BB, Dósa E, Kóhidai L, Pállinger É, Gubán R, Szőnyi Á, et al. Associations between Various Inflammatory Markers and Carotid Findings in a Voluntary Asymptomatic Population Sample. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9656. <https://doi.org/10.3390/ijms25179656>
15. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
16. Bilbrey GL, Gordon L, Cohen T. Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dialysis & Transplantation.* 1989;18:669-700.
17. Баврина А.П. Основные понятия статистики. *Медицинский альманах.* 2020;3(64):101-111. Bavrina A.P. Basic concepts of statistics. *Medical almanac.* 2020;3(64):101-111. (In Russ.).

## Информация об авторах

**Газзаева Светлана Ахсарбековна**, ассистент кафедры внутренних болезней №4, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-5332-533X>, [ana.gazzaeva@bk.ru](mailto:ana.gazzaeva@bk.ru).

**Ремизов Олег Валерьевич**, д.м.н., ректор, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-6313-7032>.

**Астахова Замира Татарбековна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-4855-1111>.

**Авсарагова Ангела Заурбековна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №4, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9182-1335>, [awsaragowa@yandex.ru](mailto:awsaragowa@yandex.ru).

## Information about the authors

**Svetlana A. Gazzayeva**, Assistant of the Department of Internal Diseases No4, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-5332-533X>, [ana.gazzaeva@bk.ru](mailto:ana.gazzaeva@bk.ru).

**Oleg V. Remizov**, MD, Rector, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-6313-7032>.

**Zamira T. Astakhova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 4, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-4855-1111>.

**Angela Z. Avsaragova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No4, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9182-1335>, [awsaragowa@yandex.ru](mailto:awsaragowa@yandex.ru).

Получено / Received: 16.03.2025

Принято к печати / Accepted: 16.05.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-58-64

## ГРИБКОВЫЙ МИКРОБИОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ПРЕДИКЦИИ РЕМИССИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Г.Н. Тарасова<sup>1</sup>, А.Д. Зубова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть МВД России по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучение таксономического состава толстокишечной грибковой микробиоты у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и разработка модели предикции эффективности терапии на основании представленности грибковых микроорганизмов. **Материалы и методы:** в исследование включены 128 пациентов с язвенным колитом (ЯК) (86 пациентов в фазе рецидива ЯК и 42 пациента в фазе ремиссии). Больные ранжированы на группы в зависимости от клинической фазы, активности и степени тяжести заболевания. У пациентов проведено исследование копрофильтрата методом NGS—секвенирования 18S рибосомальной РНК с целью определения таксономического состава грибковой микробиоты толстой кишки. **Результаты:** микобиотический ландшафт толстой кишки пациентов с ЯК характеризовался наличием как классических представителей грибковой флоры (*Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Penicillium*), так и одноклеточных простейших *Blastocystis*, в частности видов *Blastocystis\_hominis* и *Dientamoeba\_fragilis* — колонизаторов кишечного микробиома, обладающих патогенными свойствами и ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника. На основании данных о процентном соотношении обнаруженных родов грибов выполнена разработка модели эффективности консервативной терапии ЯК. **Заключение:** грибковый профиль микробиоты толстой кишки у пациентов с ЯК может рассматриваться как потенциальный диагностический инструмент, а модель прогнозирования ремиссии на основании представленности микроорганизмов — как перспективный метод контроля за течением заболевания.

**Ключевые слова:** микробиота, микобиом, язвенный колит.

**Для цитирования:** Тарасова Г.Н., Зубова А.Д. Грибковый микробиом толстой кишки — новые возможности оценки предикции ремиссии и эффективности терапии язвенного колита. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):58-64. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-58-64.

**Контактное лицо:** Анна Дмитриевна Зубова, anna-d-zubova@yandex.ru.

## THE FUNGAL MICROBIOME OF THE COLON PROVIDES NEW OPPORTUNITIES FOR ASSESSING THE PREDICTION OF REMISSION AND THE EFFECTIVENESS OF ULCERATIVE COLITIS THERAPY

G.N. Tarasova<sup>1</sup>, A.D. Zubova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to study the taxonomic composition of the colonic fungal microbiota in patients with UC and to develop a model for predicting the effectiveness of therapy based on the presence of fungal microorganisms. **Materials and methods:** 128 patients with UC — 86 patients in the phase of UC relapse and 42 patients in the phase of remission — were included in the study. The patients were ranked into groups depending on the clinic phase, activity and severity of the disease. The patients' coprofiltrate was examined by NGS sequencing of 18S ribosomal RNA to determine the taxonomic composition of the fungal microbiota of the colon. **Results:** the mycobiotic landscape of the colon of patients with UC was characterised by the presence of both classical representatives of fungal flora — *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Penicillium*, and unicellular protozoa — *Blastocystis*, in particular species of *Blastocystis\_hominis* and *Dientamoeba\_fragilis* — colonisers of the intestinal microbiome with pathogenic properties and associated with inflammatory bowel disorder. Based on the data on the percentage of detected fungal genera, a model for the efficacy of conservative therapy of UC was developed. **Conclusion:** the fungal profile of the colonic microbiota in patients with UC can be considered as a potential diagnostic tool, and the model of remission prediction based on microorganism representation can be considered as a promising method of disease course control.

**Keywords:** microbiota, mycobiome, ulcerative colitis.

**For citation:** Tarasova G.N., Zubova A.D. The fungal microbiome of the colon provides new opportunities for assessing the prediction of remission and the effectiveness of ulcerative colitis therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):58-64. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-58-64.

**Corresponding author:** Anna D. Zubova, anna-d-zubova@yandex.ru.

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) определяются как гетерогенные и полиэтиологические заболевания, являющиеся результатом конвергенции экологических, микробных, иммунологических и генетических факторов [1].

Микробный дисбиоз рассматривается как ключевой патогенетический фактор ЯК, что подтверждается данными современных метагеномных исследований. Развитие высокопроизводительного секвенирования и биоинформатических алгоритмов позволило детально охарактеризовать структурно-функциональные нарушения микробиоты, а также идентифицировать специфические дисбиотические сигнатуры, ассоциированные с ЯК [2, 3].

Поскольку бактериальный компонент в составе толстокишечного микробиома является доминирующим, подавляющее большинство работ посвящено именно анализу бактериальных сообществ, тогда как вклад микобиома (грибковая микробиота), вирома (вирусная составляющая) и археома (археобактерии) остается малоизученным [3—5]. Между тем, эти элементы представляют собой динамические экологические сети, способные модулировать иммунный ответ и влиять на патофизиологические механизмы ВЗК, что делает их перспективными объектами для дальнейших исследований.

Несмотря на относительно низкую численность (~0,1% от общего пула микробных таксонов), грибковые сообщества представляют собой важный компонент кишечного микробиома человека. Традиционные ограничения, связанные с невозможностью культивирования многих видов *in vitro*, были частично преодолены благодаря внедрению высокопроизводительных методов секвенирования. Это позволило не только провести комплексный таксономический и функциональный анализ микобиома толстой кишки, но и выявить устойчивые корреляции между дисбиотическими изменениями грибковых сообществ и воспалительными процессами в слизистой оболочке (СО) кишечника [6, 7].

Современные исследования демонстрируют, что представители микобиома и бактериального микробиома формируют сложную систему кросс-доменных взаимодействий, опосредованных как прямыми межмикробными контактами, так и секретируемыми метаболитами. Эти

процессы оказывают модулирующее влияние на локальный иммунный ответ и могут потенцировать хроническое воспаление СО у пациентов с рецидивом ЯК [3, 6].

**Цель исследования** — анализ таксономической структуры грибкового микробиома толстой кишки (микобиоты) у пациентов с ЯК в фазе клинической ремиссии и активного воспаления, а также построение предиктивной модели эффективности терапии на основе характеристик грибкового сообщества.

## Материалы и методы

Формирование выборки пациентов с ЯК проходило путем клинико-лабораторного и инструментального обследования для определения клинической фазы, активности, степени тяжести заболевания. Клинико-лабораторные методы включали сбор жалоб и анамнестических данных, объективный осмотр и физикальное обследование, общеклинический и биохимический анализ крови, а также исследование фекального кальпротектина. Инструментальное обследование заключалось в проведении видеоилеоколоноскопии с забором биоптатов СО толстой кишки и последующей патоморфологической верификацией степени воспаления. Комплексная оценка активности ЯК проводилась с использованием шкалы Mayo, а также критериев Truelov-Witts. Эндоскопическая активность заболевания оценивалась с помощью индексов UCEIS и Schroeder.

В исследование включены 128 пациентов с ЯК, распределённых на две клинические группы: группа рецидива (n=86), средний возраст — 32,03±5,5 лет; мужчины — 42 (48,9%), женщины — 44 (51,1%) и группа ремиссии (n=42), средний возраст — 38,0±4,4 лет; мужчины — 19 (45,2%), женщины — 23 (54,8%). Анализ тяжести воспалительного процесса выявил два паттерна течения ЯК: часто-рецидивирующее течение с атакой средней тяжести зафиксировано у 72 пациентов (56,3% от общей выборки), редко-рецидивирующее течение с легкой атакой наблюдалось у 56 пациентов (43,8%).

Для определения таксономического состава грибковой микробиоты толстой кишки у пациентов с ЯК было проведено исследование копрофилтратов методом NGS-секвенирования 18S рибосомальной РНК.

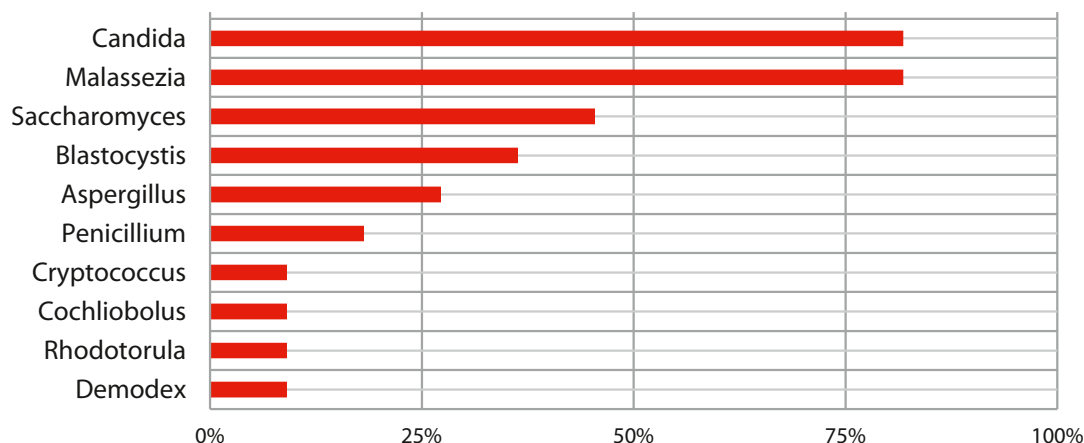


Рисунок 1. Представленность грибов у пациентов с рецидивом ЯК на уровне рода.

Figure 1. Representation of fungi in patients with relapsed UC at the genus level.

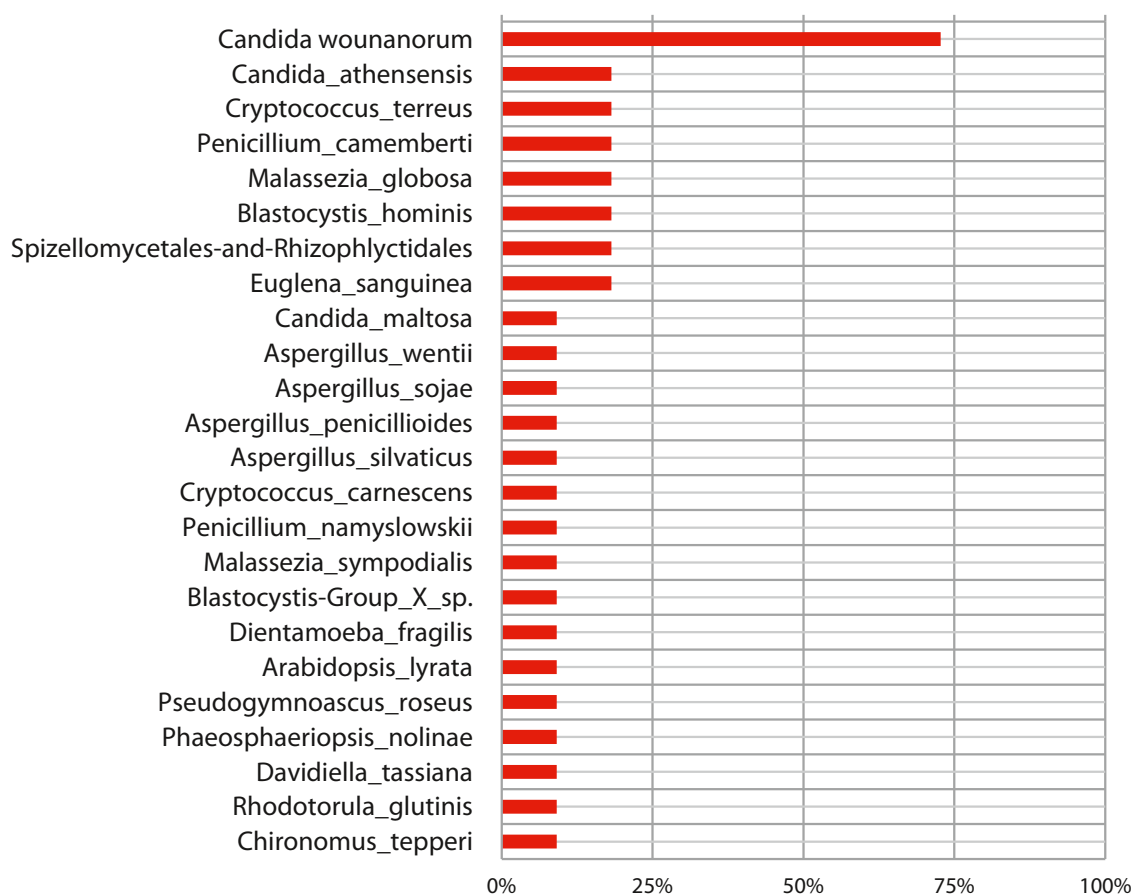


Рисунок 2. Представленность грибов у пациентов с рецидивом ЯК на уровне вида.

Figure 2. Representation of fungi in patients with relapsed UC at the species level.

### Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных была выполнена в пакете прикладных программ SPSS версии 26 (IBM, USA). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью критериев Кол-

могорова–Смирнова (с коррекцией значимости Лилефорса) и Шапиро–Уилка. Гипотезы о соответствии распределения нормальному были отвергнуты, в связи с чем расчёт описательных статистик представлен медианой и квартилями. Сравнение групп выполнено с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для срав-

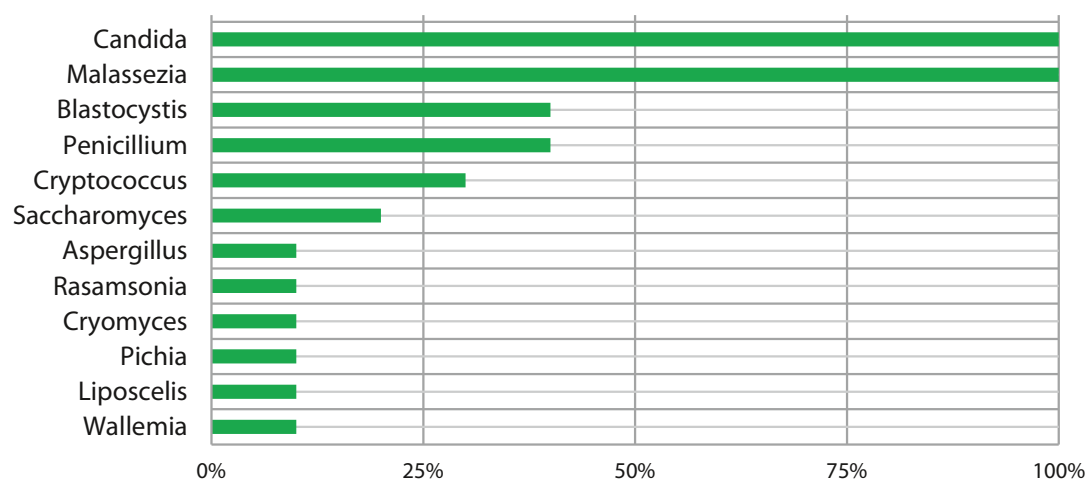


Рисунок 3. Представленность грибов у пациентов с ремиссией ЯК на уровне рода.  
Figure 3. Representation of fungi in patients with UC remission at the genus level.

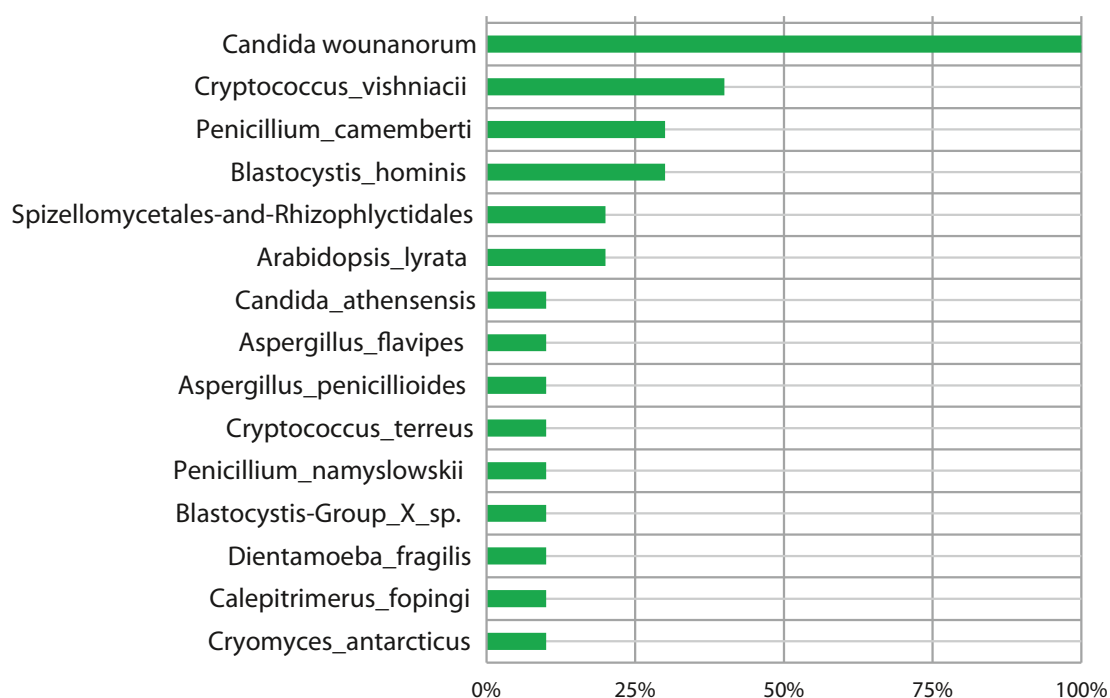


Рисунок 4. Представленность грибов у пациентов с ремиссией ЯК на уровне вида.  
Figure 4. Representation of fungi in patients with remission of UC at the species level.

нения показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для прогнозирования ремиссии заболевания использован инструмент логистической регрессии с расчётом отношения шансов, для компенсации количества наблюдений использована процедура бутстреп-оценивания. Для оценки качества прогноза использован ROC-анализ с расчётом чувствительности и специфичности.

## Результаты

Анализ секвенирования 18S рРНК позволил выявить всего 15 родов и 28 видов эукариотических представителей в образцах пациентов с ЯК. Самыми часто регистрируемыми родами грибов у пациентов с рецидивом ЯК оказались основные представители толстокишечной микробиоты — дрожжи *Candida* и *Malassezia*, они были обнаружены у 81,8% пациентов, дрожжи *Saccharomyces* — у 45,5% па-

Таблица / Table 1

**Результаты многофакторного анализа влияния толстокишечной микобиоты на ремиссию  
ЯК (логистическая регрессия)**

**Results of multifactorial analysis of the influence of colon mycobiota on remission of ulcerative  
colitis (logistic regression)**

| Название            | Коэффициент | ОШ                    | p*    |
|---------------------|-------------|-----------------------|-------|
| <i>Aspergillus</i>  | -106,261    | 7,1·10 <sup>-47</sup> | 0,007 |
| <i>Malassezia</i>   | 8,613       | 5500,1                | 0,008 |
| <i>Blastocystis</i> | 0,037       | 1,038                 | 0,008 |
| Константа           | -1,996      | 0,136                 | 0,013 |

**Примечание:** \* оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 970 выборок.

циентов, а также регистрировался род одноклеточных *Blastocystis* — у 36,4%. Вид *Candida wouanorum* — самый часто встречаемый вид грибов у пациентов с рецидивом ЯК (72,7% пациентов), далее следуют виды *Candida athensensis*, *Cryptococcus terreus*, *Penicillium camemberti*, *Malassezia globosa*, *Blastocystis hominis*, *Spizellomycesales-and-Rhizophlyctidales*, *Euglena sanguinea* — они обнаружены у 18,2% пациентов. Таксономический состав грибковой микобиоты пациентов с рецидивом ЯК представлен на рисунках 1 и 2.

Роды *Candida* и *Malassezia* регистрировались у всех пациентов с ремиссией ЯК, *Blastocystis* и *Penicillium* — у 40%. Самыми часто встречаемыми представителями грибковой микобиоты на уровне вида в данной группе оказались *Candida wouanorum* — обнаружены у 100% пациентов и *Cryptococcus vishniacii* (40%), *Penicillium camemberti* и *Blastocystis hominis* — выявлялись у 30% пациентов. Таксономический состав грибковой микобиоты пациентов с ремиссией ЯК представлен на рисунках 3 и 4.

Индексы биоразнообразия (индексы Шеннона) на уровне рода и вида оказались довольно низкими: 0,161 [0,075; 0,613] и 0,017 [0,0; 0,175] в группе рецидива и 0,130 [0,053; 0,316] и 0,079 [0,020; 0,493] в группе ремиссии, что является характерным для микобиоты толстой кишки [8].

Для прогнозирования ремиссии на основе процентного соотношения обнаруженных родов грибов выполнена оценка модели логистической регрессии. Наиболее информативными для прогнозирования ремиссии оказались грибы родов *Aspergillus*, *Malassezia* и *Blastocystis*, обнаруженные в обеих группах исследования. Результаты оценки модели представлены в таблице 1. Модель статистически значима по критерию хи-квадрат ( $p=0,008$ ), псевдо-коэффициент детерминации Кокса и Снелла равен 0,449, Нэйджел-Керка — 0,599, что свидетельствует о наличии

объясняющей способности модели. Все коэффициенты являются статистически значимыми.

Формулу для данной модели можно представить следующим образом:

$$P(Y = 1) = \frac{e^{-1,996-106,261 \cdot X_1+8,613 \cdot X_2+0,037 \cdot X_3}}{1 + e^{-1,996-106,261 \cdot X_1+8,613 \cdot X_2+0,037 \cdot X_3}}$$

где  $Y$  — ремиссия ЯК;  
 $X_1$  — процент грибов рода *Aspergillus*;  
 $X_2$  — процент грибов рода *Malassezia*;  
 $X_3$  — процент грибов рода *Blastocystis*;  
 $e$  — основание натурального логарифма.

Оценка прогнозной способности построенной модели выполнена с использованием ROC-анализа. На рисунке 5 представлена ROC-кривая, площадь под которой составляет 0,8. Чувствительность и специфичность модели составляют 80%.

С помощью индекса Юдена были определены оптимальные пороги отсечения для родов грибов. Пороговые значения составили 0,003% для рода *Aspergillus*, 0,0565% для рода *Malassezia* и 24,285% для рода *Blastocystis*. Пороговый уровень вероятности ремиссии, рассчитанный с помощью аналогичного индекса, составил 28,30%, то есть если величина  $P$  составляет 28,30% и более, то прогнозируется высокая эффективность консервативной терапии и достижение ремиссии ЯК.

### Обсуждение

Таксономический ландшафт, выявленный с помощью 18S секвенирования образцов копрофильтата пациентов с ЯК, характеризовался наличием как классических представителей грибковой флоры *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Penicillium*, так и одноклеточных простейших *Blastocystis*, в частности видов *Blastocystis hominis* и *Dientamoeba fragilis* — колонизаторов кишечного микробиома, обладающих патогенными свойствами и ассоциированных с ВЗК. Доминирующими эукариотическими микроорганизмами у пациентов с ЯК в обеих

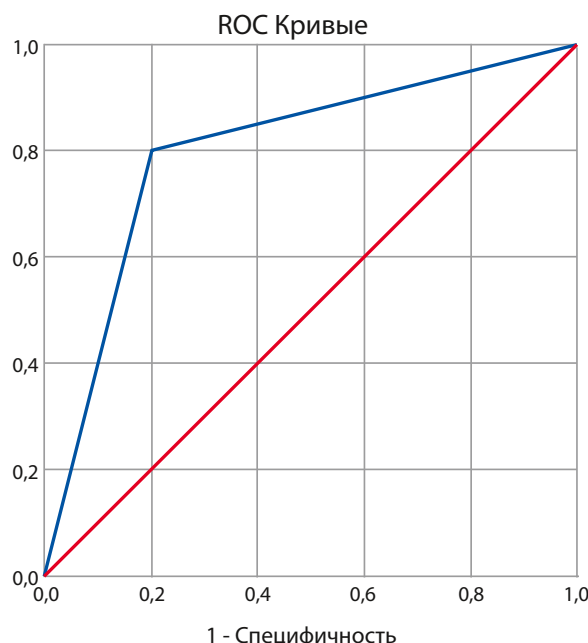


Рисунок 5. ROC-кривая для модели прогнозирования ремиссии ЯК на основании данных о представленности родов грибов.

Figure 5. ROC curve for the model for predicting remission of ulcerative colitis based on data on the representation of fungal microbiota.

группах зарегистрированы дрожжи *Candida*, *Malassezia* и *Saccharomyces*, являющиеся типичными представителями комменсальной толстокишечной флоры, что соответствует данным, полученным при изучении микробиоты здоровой когорты Human Microbiome Project (HMP) [8].

Современный золотой стандарт диагностики ремиссии ЯК — эндоскопическое исследование с гистологической верификацией — обладает существенными ограничениями, связанными с его инвазивностью, высокой стоимостью и низкой приемлемостью для пациентов. Используемые лабораторные маркеры (фекальный кальпротектин, С-реактивный белок) демонстрируют недостаточную специфичность для точного мониторинга активности заболевания. В данном контексте разработка математической модели прогнозирования эффективности терапии приобретает особую клиническую значимость как потенциальная альтернатива инвазивной диагностике.

Представленная прогностическая модель, основанная на комплексном анализе клиничко-лабораторных параметров, продемонстрировала высокую диагностическую эффективность (чувствительность — 80%, специфичность — 80%), что соответствует критериям удовлетворительной прогностической способности согласно рекомендациям FDA по валидации диагностических тестов. Полученные результаты позволяют

рассматривать данный подход как перспективный инструмент для неинвазивного мониторинга пациентов с ЯК.

### Заключение

Современные метагеномные исследования существенно расширили представление роли микробного дисбиоза в патогенезе ЯК. Если ранние работы преимущественно фокусировались на бактериальном компоненте микробиоты, то применение высокопроизводительных технологий секвенирования нового поколения позволило выявить значительное таксономическое разнообразие микробиома толстой кишки и установить его потенциальное значение в развитии и поддержании воспалительного процесса. Однако патогенетические механизмы, посредством которых микробиом модулирует воспалительный ответ при ЯК, остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют диагностическую ценность определения характеристик микробиома при ЯК. Выявленные дисбиотические изменения грибковой микробиоты могут служить дополнительными биомаркерами активности заболевания. Разработанная прогностическая модель представляет собой клинически значимый неинва-

живный инструмент для оценки эффективности терапии и прогнозирования наступления ремиссии. Проведённое исследование вносит существенный вклад в понимание роли микобиома в патогенез ЯК и открывает новые возможности для персонализированного подхода к диагностике и лечению этого заболевания, включая

разработку таргетной терапии, направленной на коррекцию микобиоценоза.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021;160(2):524-537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.056>
2. Zakerska-Banaszak O, Zuraszek-Szymanska J, Eder P, Ladziak K, Slomski R, Skrzypczak-Zielinska M. The Role of Host Genetics and Intestinal Microbiota and Metabolome as a New Insight into IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9589. <https://doi.org/10.3390/ijms25179589>
3. Matijašić M, Meštrović T, Paljetak HČ, Perić M, Barešić A, Verbanac D. Gut Microbiota beyond Bacteria-Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2668. <https://doi.org/10.3390/ijms21082668>
4. Underhill DM, Braun J. Fungal microbiome in inflammatory bowel disease: a critical assessment. *J Clin Invest*. 2022;132(5):e155786. <https://doi.org/10.1172/JCI155786>
5. Iliev ID. Mycobiota-host immune interactions in IBD: coming out of the shadows. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(2):91-92. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00541-2>
6. Balderramo DC, Romagnoli PA, Granlund AVB, Catalan-Serra I. Fecal Fungal Microbiota (Mycobiome) Study as a Potential Tool for Precision Medicine in Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2023;17(4):505-515. <https://doi.org/10.5009/gnl220537>
7. Chin VK, Yong VC, Chong PP, Amin Nordin S, Basir R, Abdullah M. Mycobiome in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:9560684. <https://doi.org/10.1155/2020/9560684>
8. Nash AK, Auchtung TA, Wong MC, Smith DP, Gesell JR, Ross MC, et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):153. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>

#### Информация об авторах

**Тарасова Галина Николаевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4054-9180>, [doctor-gastro@yandex.ru](mailto:doctor-gastro@yandex.ru)

**Зубова Анна Дмитриевна**, преподаватель Центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-терапевт Медико-санитарной части МВД России по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9268-3827>, [anna-d-zubova@yandex.ru](mailto:anna-d-zubova@yandex.ru)

#### Information about the authors

**Galina N. Tarasova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propedeutics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ; <https://orcid.org/0000-0003-4054-9180>, [doctor-gastro@yandex.ru](mailto:doctor-gastro@yandex.ru)

**Anna D. Zubova**, lecturer at the Simulation Training Centre, Rostov State Medical University; Physician, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9268-3827>, [anna-d-zubova@yandex.ru](mailto:anna-d-zubova@yandex.ru)

Получено / Received: 27.04.2025

Принято к печати / Accepted: 26.05.2025

## РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И НОВООБРАЗОВАНИЯ: КОМОРБИДНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.В. Баландина<sup>1</sup>, Ю.В. Тринитатский<sup>1</sup>, З.А. Гончарова<sup>2</sup>, Д.С. Коробко<sup>3</sup>, Р.Е. Громыко<sup>1</sup>, Ю.Ю. Погребнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

**Цель:** изучение структуры коморбидной онкологической патологии у пациентов с рассеянным склерозом (РС). Описание сложностей дифференциальной диагностики у пациентов с новообразованиями и выявление особенностей течения, прежде всего, скорости нарастания инвалидизации РС, у пациентов с коморбидной онкологической патологией. **Материал и методы:** в исследование включено 44 пациента с РС имеющих значимую коморбидную онкологическую патологию (новообразования центральной и периферической нервной системы, злокачественные опухоли), при анализе использовались данные регистра, медицинская документация пациентов, результаты анкетирования. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием U-критерия Манна–Уитни для сравнения независимых выборок. **Результаты:** в настоящее время среди наблюдающихся нами пациентов сочетание онкологической патологии с РС выявлено у 38 женщин и 6 мужчин в возрасте от 35 до 63 лет (средний возраст —  $47,6 \pm 8,3$  года). Средний возраст выявления онкологической патологии составил  $40,2 \pm 7,66$  лет. Все 33 пациента со злокачественными новообразованиями различной локализации получили хирургическое лечение с последующей химиотерапией (у 10 пациентов) и/или лучевой терапией (у 4 больных), 16 из них после излечения онкопатологии возобновили терапию ПИТРС первой линии. Среднегодовой прирост балла EDSS (Expanded Disability Status Scale) для каждого пациента с РС при наличии коморбидной онкологической патологии и для пациентов с РС без сопутствующего онкопроцесса указывает на отсутствие влияния наличия сопутствующей онкологической патологии на темп ежегодного нарастания балла EDSS. **Выводы:** средний возраст пациентов с РС и коморбидной онкопатологией составил 40,2 года. При оценке динамики нарастания балла EDSS значимых различий в клиническом течении РС у больных с коморбидным онкопроцессом и без него выявлено не было. Дальнейшее изучение конкурирующей онкологической патологии при РС позволит разработать алгоритмы ведения пациентов и обосновать выбор лечения как неопластического процесса, так и РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, новообразования, онкология, коморбидная патология.

**Для цитирования:** Баландина Т.В., Тринитатский Ю.В., Гончарова З.А., Коробко Д.С., Громыко Р.Е., Погребнова Ю.Ю. Рассеянный склероз и новообразования: коморбидная онкологическая патология у пациентов с рассеянным склерозом в Ростовской области. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2025;6(2):65-71. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-65-71.

**Контактное лицо:** Татьяна Васильевна Баландина, tana2004@rambler.ru.

## MULTIPLE SCLEROSIS AND NEOPLASMS: COMORBID ONCOLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN THE ROSTOV REGION

T.V. Balandina<sup>1</sup>, Yu.V. Trinitatsky<sup>1</sup>, Z.A. Goncharova<sup>2</sup>, D.S. Korobko<sup>3</sup>, R.E. Gromyko<sup>1</sup>, Y.Y. Pogrebnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

**Objective:** study of the structure of comorbid oncological pathology in patients with MS in the Rostov region. Description of the difficulties of differential diagnosis in patients with neoplasms and identification of features of the course of MS in patients with comorbid oncological pathology, first of all, the rate of increase in disability. **Materials and methods:** the study

included 44 patients with significant comorbid oncological pathology (neoplasms of the central and peripheral nervous system, malignant tumors) using patient questionnaires, laboratory and instrumental research methods. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Mann-Whitney U test for comparison of independent samples. **Results:** currently, among the living patients with MS we observed, a combination of oncological pathology with demyelinating disease was identified in 38 women and 6 men aged 35 to 63 years (average age 47.64  $\pm$  8.25 years). The average age of detection of oncological pathology in the patients with MS we observed was 40.23  $\pm$  7.66 years. All 33 patients with malignant neoplasms of various localizations received surgical treatment, followed by chemotherapy (in 10 patients) and/or radiation therapy (in 4 patients); 16 of them, after curing the oncological pathology, resumed first-line DMT therapy. The average annual increase in the EDSS score for each patient with MS in the presence of comorbid oncological pathology and for patients with MS without a concomitant oncological process indicates that the presence of concomitant oncological pathology does not influence the rate of annual increase in the EDSS score of the patients we observe. **Conclusions:** in accordance with global data, the majority of patients with comorbid cancer pathologies were represented in the age group over 60 years, with the average patient age being 40.2 years. When assessing the dynamics of the EDSS score increase, no significant differences were identified in the clinical course of MS in patients with and without comorbid cancer. Further study of competing oncological pathologies in MS will allow us to develop formal algorithms for patient management and optimize the choice of treatment both in terms of the neoplastic process and in relation to long-term therapy of MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, neoplasms, oncology, comorbid pathology.

**For citation:** Balandina T.V., Trinitatsky Yu.V., Goncharova Z.A., Korobko D.S., Gromyko R.E., Pogrebnova Y.Y. Multiple sclerosis and neoplasms: comorbid oncological pathology in patients with multiple sclerosis in the Rostov region. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):65-71. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-65-71.

**Corresponding author:** Tatyana V. Balandina, tana2004@rambler.ru.

## Введение

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунновоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы (ЦНС), следствием чего является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни<sup>1</sup> [1].

Отмечено чёткое нарастание числа случаев РС во всём мире, что связывают как с улучшением диагностики и расширением терапевтических возможностей, так и с истинным увеличением заболеваемости по пока неясным причинам [1]. РС страдают около 2,8 млн. жителей нашей планеты, в России — порядка 200 тыс. человек, в структуре болезней нервной системы РС занимает около 4,7–10,5%, среднегодовой темп прироста заболеваемости РС населения России с 2009 г. по 2020 г. составил в среднем 4,8%<sup>2</sup> [2–7]. По некоторым данным, за последние 70 лет распространённость РС в мире возросла в 5 раз. В отношении онкологической патологии, по данным Федеральной службы государственной статистики за 2023 г., количество новообразований в целом в РФ увеличилось с 7 132,3 ты-

сяч больных в 2020 г. до 7 616,5 тысяч в 2024 г., в том числе для злокачественных новообразований — с 516,9 тысяч пациентов в 2010 г. (361,8 на 100 тыс. населения) до 624,8 тыс. больных в 2022 г. (425,9 на 100 тыс. населения)<sup>3</sup>.

Считается, что РС незначимо влияет на продолжительность жизни. Согласно литературным данным, продолжительность жизни при РС уменьшается не более чем на 10% от продолжительности жизни в общей популяции [3, 4]. Если мы говорим о РС, то имеем ввиду инвалидизацию пациентов молодого, трудоспособного возраста [8, 9]. Стратегия ведения пациентов с РС ориентирована на купирование проявлений клинко-радиологической активности болезни и поддержание минимально возможного балла инвалидизации на длительные сроки (десятилетия). Неопластические процессы, наоборот, могут значимо сокращать срок жизни пациентов, что отчетливо иллюстрируется использованием в практической онкологии такого показателя как «пятилетняя выживаемость» (процент пациентов, оставшихся в живых через пять лет после установки диагноза). При некоторых видах рака данный показатель составляет менее 1–2%. В РФ в 2019–2020 гг. новообразования сохранили устойчивое второе место среди всех причин смертности, составляя стабильные 14–17% [10]. Также новообразования, прежде всего, злокачественные, являются в основном возраст-ассоциированным состоянием: доля впервые регистрируемых случаев злокачественных не-

<sup>1</sup> Мегерян В.А. Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2018.

<sup>2</sup> Никитина С.Ю. Демографическая ситуация. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. - М., 2023. - С.18-31.

<sup>3</sup> Никитина С.Ю. Демографическая ситуация. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. - М., 2023. - С.18-31.

опластических процессов в возрастной когорте населения 65 лет и старше достигает 58% в экономически развитых странах и 40% в развивающихся [11].

Если говорить об интеркуррентном течении РС и неопластического процесса, то, на наш взгляд, приоритетным необходимо считать лечение жизнеугрожающего состояния, и причиной угрозы жизни чаще всё-таки является опухоль. Также перед неврологом при необходимости наблюдения пациента, страдающего РС с диагностированным сопутствующим онкопроцессом встаёт вопрос о тактике проведения иммуномодулирующей терапии и её возможном влиянии на течение онкологической патологии.

Рост заболеваемости и распространённости как РС, так и онкологической патологии, увеличение продолжительности жизни пациентов с РС [12] и роль возраста как одного из основных факторов риска развития онкозаболеваний, предполагает появление и рост численности когорты коморбидных в плане РС и новообразований пациентов, что ставит перед здравоохранением ряд практических вопросов.

Влияет ли факт наличия РС на риск развития коморбидной онкологической патологии? Как сказывается факт длительного, иногда пожизненного назначения иммуномодулирующей терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) на риск развития новообразований? Каков порядок ведения пациентов с РС и диагнозом злокачественного новообразования, в том числе в случае стабильного течения онкопатологии или состояния после излеченного рака?

Предполагается наличие общих черт патогенеза РС и онкологических заболеваний. Общность механизмов развития РС и онкопатологии обусловлена срывом ауторегуляции иммунной системы при обоих процессах. В случае РС происходит гиперсенсibilизация иммунной системы к собственным нормальным тканям (в частности миелину), а при неопластическом процессе, наоборот, «недоработка» системы противоопухолевого иммунитета в отношении патологически изменённых клеток [3, 4]. В случае длительного (иногда пожизненного) назначения ПИТРС, мы получаем пролонгированное изменяющее, часто супрессивное, воздействие препаратов на иммунную систему, что даёт основания для пристального рассмотрения ПИТРС в плане возможного изменения/увеличения риска развития злокачественных опухолей у пациентов с РС [12].

В русскоязычной литературе на сегодняшний день наиболее полно, на наш взгляд, вопросы коморбидности РС и новообразований освещены в работе А.Н. Бойко в 2019 г. [12]. В целом мнение международных и отечественных экспертов на сегодняшний день сводится к тому,

что общий риск развития злокачественных опухолей у больных РС не повышен, а некоторое увеличение рисков опухолей определенных локализаций (опухоли мозга, мочевого пузыря) может быть связано с более активным наблюдением за больными РС с применением дополнительных методов обследования, что способствует выявлению процесса на ранних стадиях, а также особенностями выборки пациентов с РС [12]. В отношении ПИТРС получены убедительные данные в плане повышения риска лейкозов на фоне терапии митоксантроном. Ни для какого другого ПИТРС достоверного влияния на увеличение риска развития интеркуррентной онкологической патологии у пациентов с РС не доказано [12], хотя лечение циклофосфамидом считается одним из факторов риска развития рака мочевого пузыря [13].

Среди последних крупных работ, посвящённых теме коморбидности РС и рака, на сегодняшний день можно считать ретроспективное когортное исследование французских ученых, проанализировавших базу данных Национальной системы здравоохранения Франции за период с 2012 по 2021 гг. [14]. Данные о 140649 пациентах с РС этой базы за вышеуказанный десятилетний период сопоставили с данными 562596 лиц контрольной группы той же базы данных, охватывающей 99% всего населения Франции [14]. Ожидаемо 70,8% пациентов с РС составили женщины, средний возраст на дату проведения исследования составил  $46,7 \pm 14,5$  года. Заболеваемость раком оказалась несколько выше среди лиц с РС (799 на 100000 человеко-лет) в сравнение с контрольной группой (736 на 100000 человеко-лет), что оценено авторами как slightly (немного). Риск варьировался в зависимости от типа рака и был несколько ниже для рака простаты (HR 0,80, 95% ДИ 0,73–0,88), молочной железы (HR 0,91, 95% ДИ 0,86–0,95) и колоректального рака (HR 0,90, 95% ДИ 0,84–0,97) и заметно выше для рака мочевого пузыря (на 71%, HR 1,71, 95% ДИ 1,54–1,89, 71%), новообразований мозга (HR 1,68, 95% ДИ 1,42–1,98), а также несколько больше для неопластического процесса шейки матки (HR 1,24, 95% ДИ 1,12–1,38), что во многом соответствует результатам других исследователей, связывающих повышение рисков опухолей мозга с более активным наблюдением пациентов с РС на предмет патологии этих систем [12, 14]. В отношении рака мочевого пузыря французские исследователи определили данную тенденцию как требующую дополнительного исследования, а в качестве возможных причин указали на такие факторы, как хроническая инфекция мочевыводящих путей, постоянная катетеризация, а также длительное использование циклофосфамида в лечении РС [14]. Ин-

интересно, что для всех локализаций новообразований у пациентов с РС риск рака был несколько выше у лиц моложе 55 лет (HR 1,20, 95% ДИ 1,15–1,24), но снижался в возрасте 65 лет и старше (HR 0,89, 95% ДИ 0,85–0,94). Эта тенденция была обнаружена при всех локализациях рака. Риск рака был несколько выше у женщин, чем у мужчин, что можно объяснить превалированием женщин в когорте пациентов с РС с соответствующими рисками развития рака шейки матки, что также сопоставимо с результатами других исследователей [12, 14]. Не наблюдалось гендерных различий для новообразований кишечника, лёгких, кожи, почек, а также опухолей ЦНС. Риск рака мочевого пузыря был почти в два раза выше у женщин, страдающих РС, чем у мужчин, хотя, к примеру, в общей популяции для России в структуре онкологической заболеваемости населения рак мочевого пузыря занимает восьмое место у мужчин и восемнадцатое — у женщин<sup>4</sup> [14, 15]. Также французскими исследователями отмечено, что пациенты с РС менее склонны к прохождению скрининговых обследований на предмет выявления новообразований, особенно после 65 лет [14].

#### Материал и методы

На конец 2024 г. в Ростовской области состоит на диспансерном учете 2958 пациентов с клинически достоверным РС, подтверждённым согласно критериям McDonald, 2017. Среди этих больных 44 пациента (1,5%) имеют значимую коморбидную онкологическую патологию (новообразования центральной и периферической нервной системы, злокачественные опухоли). Рассчитана распространенность онкологической патологии среди больных РС в Ростовской области, представлена структура коморбидных онкопроцессов у пациентов с РС, возраст-половые характеристики больных. С целью определения особенностей течения РС при наличии коморбидной онкологической патологии и без неё для каждого из 44 наблюдаемого нами пациента с РС, имеющего сопутствующее онкозаболевание, была подобрана пара (пациент с РС из общей популяции жителей Ростовской области, соответствующий по полу и возрасту). Для обеих групп с учетом имеющихся у нас данных по скорости прогрессирования EDSS (Expanded Disability Status Scale) в год проведена

оценка с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для сравнения независимых выборок в плане выявления возможного влияния коморбидного неопластического процесса на течение РС. Рассчитан среднегодовой прирост балла EDSS для каждого пациента обеих групп, проведено ранжирование данных согласно общепринятой методике расчета, полученное эмпирическое значение U-критерия Манна–Уитни сопоставлено с критическим для данного размера выборок.

Статистическая обработка проводилась с использованием ППП STATISTICA 8. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Случай дебюта демиелинизирующего процесса после удаления гигантской менингиомы лобной области зафиксирован в стационаре ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница».

#### Результаты

В настоящее время среди наблюдающихся нами живых пациентов с РС сочетание онкологической патологии с демиелинизирующим заболеванием выявлено у 38 женщин и 6 мужчин в возрасте от 35 до 63 лет (средний возраст —  $47,6 \pm 8,3$  года). У 33 из них рак развился на фоне диагноза РС, у 6 — онкопатология предшествовала клиническому дебюту демиелинизирующего процесса, у 5 пациентов диагностика новообразований центральной нервной системы совпала со временем установления диагноза «РС». Средний возраст выявления онкологической патологии у наблюдаемых нами больных с РС составил  $40,2 \pm 7,7$  лет. Диагностировано 8 менингиом головного мозга, 2 невриномы кохлеовестибулярных нервов, 1 астроцитомы головного мозга, 1 нейрофиброма периферической нервной системы, 8 случаев рака шейки матки, 6 случаев рака молочной железы, 6 случаев рака мочевого пузыря, 5 меланом, 3 случая рака щитовидной железы, 2 дерматофибросаркомы, 2 случая рака толстой кишки, 1 аденокарцинома поджелудочной железы. Имел место случай сочетания неопластических процессов: аденокарцинома поджелудочной железы и менингиома головного мозга. Среди 33 пациентов, у которых неопластический процесс был выявлен после установления диагноза «РС», глатирамера ацетат получали 8 больных, интерферон бета-1b — 6, интерферон бета-1a 30 мкг — 4, интерферон бета-1a 44 мкг — 2, кладрибин — 2, окрелизумаб — 2, алемтузумаб — 1, 10 пациентов оставались «наивными» (не получали когда-либо ПИТРС). В связи с выявленными менингиомами через процедуру «гамма-нож» прошли 4 наблюдаемых нами пациента, 3 больным — новообразования ЦНС удалены хирургически, у остальных больных с новообразованиями цен-

<sup>4</sup> Ушакова Т.И., Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований // Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) / Под ред. Н.Н.Трапезникова, Е.М.Аксель. — М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2001. — 296 с.

тральной и периферической нервной системы тактика ведения остается наблюдательной. Все 33 пациента со злокачественными новообразованиями различных локализаций получили хирургическое лечение, с последующей химиотерапией (у 10 пациентов) и/или лучевой терапией (у 4 больных), 16 из них после излечения онкопатологии возобновили терапию ПИТРС первой линии.

Исходя из имеющихся у нас данных, мы рассчитали среднегодовой прирост балла EDSS для каждого пациента с РС при наличии коморбидной онкологической патологии и для пациентов с РС без сопутствующего онкопроцесса, сопоставимых по полу и возрасту (две выборки по 44 пациента), провели ранжирование имеющихся данных и использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни в плане выявления возможного влияния коморбидного неопластического процесса на течение РС. Полученное эмпирическое значение U-критерия Манна-Уитни составило 897,5 и для  $p \leq 0,05$  превышает критическое значение критерия для данного размера выборок ( $U_{кр} = 770$ ), что указывает на отсутствие влияния наличия сопутствующей онкологической патологии на темп ежегодного нарастания балла EDSS наблюдаемых нами пациентов.

### Обсуждение

Среди наблюдаемых нами пациентов с РС распространённость значимой онкологической патологии составила 44:2958 (0,011487492), для злокачественных новообразований, соответственно, 33:2958 (0,01115619). Обращает на себя внимание значимый сдвиг гендерного соотношения в сторону в женской популяции (Ж:М = 6:1), что частично может быть объяснено преобладанием женщин в популяции пациентов с РС в целом, а также гендерной зависимостью онкологической патологии шейки матки, молочных желёз, щитовидной железы. Для сравнения, распространённость злокачественных новообразований в Ростовской области по итогам 2023 г.<sup>5</sup> составила 2 876,9 человек на 100 тысяч населения (2,88%), что заметно выше, чем для группы пациентов с РС. Средний возраст диагностирования злокачественных неопластических процессов у наблюдаемых нами пациентов с РС (40,23 года) оказался заметно меньше, чем для общей популяции населения Ростовской об-

ласти, где, по данным 2023 г., основное количество впервые в жизни выявленных случаев ЗНО отмечено в возрастной группе 60–69 лет (34,3 %) и 70–84 года (33,6 %), что совпадает с мнением о том, что несостоятельность иммунной системы при РС может ускорять развитие онкологической патологии, а также особенностями выборки пациентов с РС [16]. Обращает на себя внимание наличие новообразований головного мозга у 12 из 34 наблюдаемых нами пациентов, что соответствует мнению ряда исследователей о повышении выявляемости опухолей данной локализации при РС, обусловленной активным наблюдением за больными с демиелинизирующей патологией и регулярным применением нейровизуализационных методов дообследования [12, 14]. Также мы считаем важным результат сравнения течения РС у больных с сопутствующей онкологической патологией и без неё, когда при оценке динамики нарастания балла EDSS значимых различий в клиническом течении РС у больных с коморбидным онкопроцессом выявлено не было. Случай установления диагноза «РС» через 3,5 года после удаления гигантской менингиомы правой лобной области, когда нельзя было однозначно исключить наличие демиелинизирующего процесса ЦНС уже в период диагностики новообразования с затруднением выявления очагов демиелинизации на фоне дислокации срединных структур мозга, указывает на необходимость настороженности неврологов, радиологов, нейрохирургов в плане диагностики сопутствующих демиелинизирующих заболеваний. Данный случай также иллюстрирует сложности ведения больных, возникающие на фоне когнитивных изменений, характерных как для РС, так и для поражения лобной доли опухолью.

Клинический случай не является заключением по данному исследованию. Его можно оставить, если это показательный случай и он подтверждает данные, полученные в исследовании. Заключение должно быть сделано по результатам исследования.

С целью демонстрации особенностей и сложностей ведения пациентов, страдающих РС, имеющих коморбидную онкологическую патологию, в рутинной клинической практике приводим наблюдение пациентки 3., 43 года, у которой диагноз «РС» был установлен в 2024 г., через 3,5 года после удаления гигантской менингиомы правой лобной области. В 2019 г. у больной появились жалобы на общую слабость, утомляемость, шаткость, родственники отметили изменения в поведении, с ноября 2020 г. — головные боли, в процессе дообследования 22.12.2020 г. проведена МРТ головного мозга, выявлены признаки образования правой лобной области с выраженной компресси-

<sup>5</sup> Ушакова Т.И., Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований // Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) / Под ред. Н.Н.Трапезникова, Е.М.Аксель. — М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2001. — 296 с.

ей головного мозга и дислокацией срединных структур, очаги демиелинизации не описаны. 22.01.2021 на базе нейрохирургического отделения ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» выполнено тотальное удаление опухоли. В течение 6 месяцев после операции наблюдали улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности цефалгий, затем постепенно появилась шаткость, возобновились головные боли. С начала 2024 г. отмечено значимое нарастание симптоматики, пациентка стала передвигаться с двусторонней опорой. В 2022, 2023 гг. динамика нейровизуализации головного мозга в послеоперационном периоде не выполнялась по решению пациентки, что расценено нами как проявление когнитивных расстройств. 23.04.2024 выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе обоих полушарий, мозолистом теле, ножках мозга, левой средней ножке и обеих гемисферах мозжечка, в продолговатом мозге множественные очаги демиелинизации, не накапливающие контрастное вещество, также визуализирована обширная зона рубцово-атрофических изменений в правой лобной доле и лакунарные кисты в левой половине моста (расценённые нами как последствия дислокационного синдрома). 13.05.2024 проведена МРТ шейного отдела позвоночника, выявлены множественные очаги демиелинизации на уровне C2–C7 сегментов. 08.05.2024 осуществлён забор ликвора на определение типа синтеза IgG в ликворе и сыворотке, определён олигоклональный (второй) тип. После пульс-терапии стероидами в суммарной дозе 5 г метилпреднизолона отмечен положительный эффект в виде улучшения функции ходьбы и уменьшения балла EDSS до 6.0. Установлен клинический диа-

гноз «Рассеянный склероз, ремиттирующее течение». Пациентка заявлена на терапию ПИТРС.

Особенностью данной клинической ситуации является возникновение подозрений на наличие демиелинизирующего поражения ЦНС уже после удаления гигантской опухоли правой лобной области. Также при исходном выполнении МРТ головного мозга в 2020 г. очаги демиелинизации описаны не были, однако имела место дислокация срединных структур, что могло затруднить выявление характерных для РС очаговых изменений вещества головного мозга методом МРТ. Клиническая картина при обнаружении опухоли в 2020 г. была практически идентична симптоматике, заставившей заподозрить демиелинизирующий процесс в 2024 г. Когнитивные изменения пациентки («лобная психика») затрудняют сбор жалоб и анамнеза. Балл EDSS 6.0, изменения поведения пациентки, а также проживание в отдалённом районе области ограничивают возможности терапии ПИТРС данной больной.

### Заключение

На наш взгляд, необходимо отметить, что необходимо дальнейшее изучение конкурирующей онкологической патологии при РС с разработкой официальных алгоритмов ведения подобных больных, что позволит оптимизировать выбор лечения как в плане неопластического процесса, часто непосредственно угрожающего жизни пациента, так и в отношении долгосрочной терапии РС.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Бойко А., Столяров И. *Рассеянный Склероз*. Москва: Реал Тайм; 2009.  
Gusev E.I., Boyko A., Stolyarov I. *Multiple Sclerosis*. Moscow: Real Time; 2009. (In Russ.)
2. Светличная А.В. Эпидемиологическая характеристика идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, включая рассеянный склероз. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(1):21-32.  
Svetlichnaya A.V. Epidemiological Characteristics of Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System Including Multiple Sclerosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(1):21-32. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-21-32>
3. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(4):1119-36. PMID: 22493341; PMCID: PMC3349285.
4. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):294-304. <https://doi.org/10.1177/1352458514564489>
5. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021;325(8):765-779. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(21):2211. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858>.
6. Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):320-326. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000695>
7. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
8. Светличная А.В., Вязовиченко Ю.Е., Торчинский Н.В., Коршунов В.А. Изучение заболеваемости и частоты возможных факторов риска рассеянного склероза. *Фундаментальная*

- и клиническая медицина. 2021;6(4):98-105.  
Svetlichnaya A.V., Vyazovichenko Yu.E., Torchinskiy N.I., Korshunov V.A. Incidence of multiple sclerosis and prevalence of its risk factors in Russian Federation. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4):98-105. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105>
9. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700-709.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70041-9)
  10. Урбан М.А., Комиссарова Н.В., Хазиева И.И., Шамсутдинова И.И. Предикторы перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий. *Медицинский алфавит*. 2023;(14):40-44.
  - Urban M.A., Komissarova N.V., Khazieva I.I., Shamsutdinova I.I. Predictors of transition from relapsing-remitting multiple sclerosis to secondary progressive. *Medical alphabet*. 2023;(14):40-44. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-40-44>
  11. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Петрачков И.В. Факторы влияния на смертность от новообразований и болезней системы кровообращения в РФ с 2019 по 2020 г. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2021;7(3):4-23.  
Ulumbekova G.E., Ginyan A.B., Petrachkov I.V. Factors affecting mortality rate due to neoplasms and circulatory diseases during the 2019-2020 in the Russian Federation. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VSHOUZ [HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ]*. 2021;7(3):4-23. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-3-4-23>
  12. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В. Профилактика злокачественных новообразований в Российской Федерации как составная часть международной стратегии профилактики неинфекционных заболеваний. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(5):42-50.  
Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinskiy VV. Malignancy prophylaxis in the Russian Federation as part of global strategy for the prevention of noncommunicable diseases. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(5):42-50. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/onkolog20165542-50>
  13. Бойко А.Н. Злокачественные опухоли при рассеянном склерозе: риски коморбидности и влияние современной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2019;(2-2):86-93.  
Boyko A.N. Cancers and multiple sclerosis: risk of comorbidity and influence of disease modifying therapy. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;(2-2):86-93. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20191192286>
  14. Pierret C, Mulliez A, Le Bihan-Benjamin C, Moisset X, Bousquet PJ, Leray E. Cancer Risk Among Patients With Multiple Sclerosis: A 10-Year Nationwide Retrospective Cohort Study. *Neurology*. 2024;103(9):e209885.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209885>
  15. Низамова Р.С., Пряничникова М.Б., Гаврилова Т.А., Лобкарев Т.А., Трубин А.Ю., Фролов А.С., и др. Гендерные различия в заболеваемости раком мочевого пузыря в Самарской области. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(6):904-907.  
Nizamova R.S., Pryanichnikova M.B., Gavrilova T.A., Lobkarev K.A., Trubin A., Frolov A.S., et al. Gender differences in the morbidity of urinary bladder cancer in the Samara region. *Kazan medical journal*. 2009;90(6):904-907. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 12979868 EDN: KYAZWX
  16. Шарафутдинова Л.Р., Рахматуллин А.Р., Муфазалов Ф.Ф., Бахтиярова К.З. Коморбидная онкологическая патология у больных рассеянным склерозом. *Практическая медицина*. 2015;(5):116-118.  
Sharaphutdinova L.R., Rakhmatullin A.R., Muphazalov Ph.Ph., Bakhtiyarova K.Z. Epilepsy in multiple sclerosis (review and results of own investigations). *Practical Medicine*. 2015;(5):116-118. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 25079576 EDN: VCVFQT

## Информация об авторах

**Баландина Татьяна Васильевна**, к.м.н., врач-невролог, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8121-5091>; tana2004@rambler.ru

**Тринитатский Юрий Владимирович**, д.м.н., профессор, врач-невролог, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>; trinitatskiy.rrch@gmail.com

**Гончарова Зоя Александровна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>; centrms@mail.ru

**Коробко Денис Сергеевич**, к.м.н., врач-невролог, ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; dskorobko@mscenternsk.ru

**Громыко Роман Евгеньевич**, к.м.н., врач-онколог, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0780-3394>; Gromyko.roman@mail.ru

**Погребнова Юлия Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7112-767X>; 3ay40n0k@mail.ru

## Information about the authors

**Tatyana V. Balandina**, Cand. Sci. (Med.), neurologist, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8121-5091>; tana2004@rambler.ru

**Yuri V. Trinitatsky**, Dr. Sci. (Med.), Prof. neurologist, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>; trinitatskiy.rrch@gmail.com

**Zoya A. Goncharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>; centrms@mail.ru

**Denis S. Korobko**, Cand. Sci. (Med.), neurologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; dskorobko@mscenternsk.ru

**Roman E. Gromyko**, Cand. Sci. (Med.), oncologist, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0780-3394>; Gromyko.roman@mail.ru

**Yuliya Y. Pogrebнова**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7112-767X>; 3ay40n0k@mail.ru

Получено / Received: 23.02.2025

Принято к печати / Accepted: 05.06.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-72-79

## СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА. ДВУХКАМЕРНЫЙ ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

С.Р. Гутова<sup>1</sup>, В.В. Скибицкий<sup>2</sup>, А.В. Фендрикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», Майкоп, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Диагностика патологии правого желудочка часто вызывает затруднения. В статье представлен клинический случай сложности верификации двухкамерного правого желудочка. У пациентки с резекцией коарктации аорты в анамнезе, но не скорректированным дефектом межжелудочковой перегородки, со временем появились высокоскоростные потоки в полости правого желудочка, диагностированные при трансторакальной эхокардиографии, которые были расценены как проявления внутрижелудочковой обструкции при гипертрофической кардиомиопатии правого желудочка. При дообследовании возникли расхождения при постановке окончательного диагноза. Дифференциальный диагноз был проведен между гипертрофической кардиомиопатией правого желудочка, некомпактной кардиомиопатией правого желудочка и двухкамерным правым желудочком.

**Ключевые слова:** правый желудочек, гипертрофическая кардиомиопатия правого желудочка, некомпактный миокард правого желудочка, двухкамерный правый желудочек.

**Для цитирования:** Гутова С.Р., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Сложный случай диагностики патологии правого желудочка. Двухкамерный правый желудочек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):72-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-72-79.

**Контактное лицо:** Гутова Саида Руслановна, saidagutova@mail.ru.

## DIFFICULT CASE OF RIGHT VENTRICULAR PATHOLOGY DIAGNOSTICS. DOUBLE-CHAMBER RIGHT VENTRICLE

S. R. Gutova<sup>1</sup>, V.V. Skibitsky<sup>2</sup>, A.V. Fendrikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maykop State Technological University, Maykop, Russia

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Right ventricular pathology diagnostics often causes difficulties. The article presents a clinical case of difficulty in verifying a two-chamber right ventricle. A patient with a history of resection of aortic coarctation but uncorrected ventricular septal defect eventually developed high-velocity flows in the right ventricle cavity, diagnosed by transthoracic echocardiography, which were regarded as manifestations of intraventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy of the right ventricle. During additional examination, discrepancies arose in establishing the final diagnosis. Differential diagnosis was made between hypertrophic cardiomyopathy of the right ventricle, non-compact cardiomyopathy of the right ventricle and a two-chamber right ventricle.

**Keywords:** right ventricle, right ventricle hypertrophic cardiomyopathy, non-compact right ventricular myocardium, double-chambered right ventricle.

**For citation:** Gutova S.R., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V. Difficult case of right ventricular pathology diagnostics. Double-chamber right ventricle. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):72-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-72-79.

**Corresponding author:** Saida R. Gutova, saidagutova@mail.ru.

### Введение

В связи с многообразным пространственным соотношением отделов правого желудочка (ПЖ), его неправильной формой, неровной поверхностью эндокарда и сложным механизмом сокращения, а также расположением непосредственно

за грудиной исследование его при проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) затруднено. Морфологически в ПЖ выделяют три отдела: 1) приточный, или синусный; 2) мышечный, или трабекулярный; 3) выводной, или инфундибулярный, представленный артериальным конусом [1]. Для ПЖ характерна повышен-

ная трабекулярность мышечной части, наличие перегородочно-краевой трабекулы и перегородочно-париетальных мышц, проходящих от перегородки к наружной стенке желудочка формирующих модераторный тяж [2]. Наджелудочковый гребень вместе с модераторным тяжем образуют мышечное кольцо, отделяющее приточный и трабекулярный отделы от выводного. В ПЖ выделяют переднюю и боковую стенки, а также базальные, средние и апикальные отделы [2]. Толщина свободной стенки ПЖ в норме составляет 2–5 мм, что примерно в 3 раза меньше, чем толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) [3]. Из-за большего конечного диастолического объема (КДО) ПЖ лучше переносит нагрузку объемом, но его фракция выброса несколько ниже, чем ЛЖ, и варьируется от 40 до 45% [4].

Распространённость гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) составляет 0,6% случаев среди населения [5]. ГКМП — практически единственное сердечно-сосудистое заболевание, которое может манифестировать в любом возрасте. ГКМП ПЖ встречается крайне редко. В большинстве случаев патогенные варианты в генах цитоскелета, ассоциированные с ГКМП, представляют собой индивидуальные замены, описанные однократно. Развитие ГКМП на фоне патогенных вариантов в генах цитоскелета часто ассоциировано с сочетанными пороками сердца (дефект межпредсердной перегородки, ДМЖП), а также признаками некомпактного миокарда. Критерием гипертрофии миокарда ПЖ считается утолщение стенки ПЖ более 5 мм. Структурное ремоделирование ПЖ в 15–90% приводит к внутрижелудочковой обструкции, которая может быть на уровне срединных сегментов ПЖ или на уровне выходного тракта ПЖ. Критерием наличия обструкции выносящего тракта ПЖ считается увеличение градиента давления более 16 мм рт. ст. в покое [5].

Распространённость некомпактной кардиомиопатии (НКМП) составляет 0,014–0,045% среди взрослого населения [6]. НКМП обычно формируется в сегментах ЛЖ, и крайне редко является бивентрикулярное поражение. Вопрос об изолированном поражении ПЖ при НКМП до сих пор остается дискуссионным, поскольку отсутствуют достоверные статистические данные и критерии диагностики.

Двухкамерный ПЖ (ДКПЖ) относится к числу сложных и недостаточно изученных врождённых пороков сердца (ВПС). Частота встречаемости ДКПЖ составляет 0,5–2% от всех ВПС, и как самостоятельную врождённую патологию его начали рассматривать только в 1990-е гг. [7]. ДКПЖ — это порок сердца, при котором ПЖ разделён на две части: проксимальную с высоким давлением и дистальную с низким давлени-

ем [7]. Большинство авторов придерживаются схожего определения, тем не менее существуют разногласия относительно анатомического субстрата обструкции в полости ПЖ, его морфологического строения и уровня его местоположения [7, 8]. В свою очередь есть данные о том, что ДКПЖ может быть приобретенным состоянием, развивающимся в результате прогрессирующей гипертрофии наджелудочкового гребня и других мышечных структур в полости ПЖ у пациентов с небольшими рестриктивными дефектами МЖП (ДМЖП) [7, 9]. Таким образом, выделяют два основных типа ДКПЖ. При первом типе отмечается наличие аномального мышечного пучка, простирающегося от перегородки до боковой стенки. При втором типе внутрижелудочковая обструкция образована за счёт выраженной гипертрофии стенок. Разница давления между камерами при первом типе выше. Для второго типа характерно наличие ДМЖП. В свою очередь ДКПЖ сочетается с ДМЖП в 80–90% случаях [7]. Намного реже, ДКПЖ может комбинироваться с подклапанным стенозом аорты, клапанным стенозом ЛА и ее гипоплазией, тетрадой Фалло и другими пороками.

Современное лечение порока заключается в хирургическом закрытии ДМЖП с резекцией гипертрофированных мышечных пучков у пациентов с умеренной или выраженной обструкцией, имеющих симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности [7, 9]. Также хирургическое вмешательство рекомендовано бессимптомным пациентам, но с градиентом давления более 40 мм рт. ст. между проксимальным и дистальным камерами [7, 9]. Консервативная терапия включает в себя назначение бета-блокаторов, которые способствуют уменьшению симптомов и повышению толерантности к физическим нагрузкам. При развитии нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии, пациентам назначают антиаритмические средства или катетерную абляцию, а также рекомендуют имплантацию кардиовертера-дефибрилятора (КВД) [9].

### Описание клинического случая

Больная Д., 1995 г. р., поступила 30 октября 2018 года. в кардиологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Майкопская городская клиническая больница» (ГБУЗ РА «МГКБ») по направлению кардиолога из поликлиники по месту жительства с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке (ходьба до 200 метров), отёки голеней и стоп, перебои в работе сердца, учащённое сердцебиение и предобморочное состояние.

Таблица / Table 1

Протокол эхокардиографии, проведенной на базе ГБУЗ РА «МГКБ»

*Echocardiography protocol conducted at the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Adygeya "Moscow City Clinical Hospital"*

| Показатель       | Значения             | Норма         | Показатель                                    | Значения               | Норма |
|------------------|----------------------|---------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------|
| КДР ЛЖ           | 45 мм                | ≤52,2         | Базальный диаметр ПЖ                          | 39 мм                  | <42   |
| КСР ЛЖ           | 30 мм                | ≤34,8         | Средний диаметр ПЖ                            | 25 мм                  | <36   |
| МЖП ЛЖ           | 17 мм                | ≤9            | ВТПЖ, проксимальный диаметр                   | 30 мм                  | <36   |
| ЗС ЛЖ            | 12 мм                | ≤9            | ВТПЖ, дистальный диаметр                      | 25 мм                  | <28   |
| ОТС              | 0,5                  | ≤0,42         | TAPSE                                         | 30 мм                  | ≥17   |
| ИММЛЖ            | 177 г/м <sup>2</sup> | ≤95           | Фракция изменения площади ПЖ                  | 53%                    | ≥35   |
| КДО              | 45 мл                | 46-106        | Толщина свободной стенки ПЖ                   | 5 мм                   | <5    |
| КСО              | 20 мл                | 14-42         | Малый диаметр ПП                              | 40 мм                  | 29-45 |
| ИКДО             | 25,4                 | <62           | Объём ПП/ППТ                                  | 28,2 мл/м <sup>2</sup> | <28   |
| ИКСО             | 11,3                 | <25           | Диаметр ЛА                                    | 19 мм                  | 15-21 |
| ФВ ЛЖ (Biplan)   | 56%                  | >54           | Диаметр НПВ                                   | 17 мм                  | <21   |
| GLS ЛЖ           | -28%                 | >-20%         | Коллабирование на вдохе                       | >50%                   | >50   |
| Е/А МК           | 0,6                  | >0,8 или <2,0 | Скорость ТР                                   | 3,69 м/с               | <2,8  |
| DT E             | 161 мс               | >160 и <220   | Расчётное давление в ЛА                       | 55 мм рт.ст.           | <31   |
| Скорость пика Е  | 63 см/с              | <120          | Диаметр корня Ао на уровне синусов Вальсальвы | 22 мм                  | <38   |
| е' (септальная)  | 4,06 см/сек          | >7            | Диаметр восходящего отдела Ао                 | 23 мм                  | <38   |
| е' (латеральная) | 6,29 см/сек          | >10           | Фиброзное кольцо/ППТ                          | 10,7 мм/м <sup>2</sup> | ≤14   |
| Е/е'(септ.)      | 15,5                 | <8            | Синусы Вальсальвы/ППТ                         | 12,4 мм/м <sup>2</sup> | ≤19   |
| Е/е'(латер.)     | 10                   | <8            | Синотубулярное соединение/ППТ                 | 11,9 мм/м <sup>2</sup> | ≤17   |
| Размер ЛП        | 42 мм                | 27-38         | Проксимальная восходящая Ао/ППТ               | 13 мм/м <sup>2</sup>   | ≤17   |
| Объём ЛП         | 45,3 мл              | <52           | Индексированный объём LAVI                    | 25,6 мл/м <sup>2</sup> | ≤34   |
| МР               | + / ++               | +             | АР                                            | +                      | -     |
| ТР               | ++                   | +             | ПР                                            | +                      | +     |

**Дополнение:** в верхней и средней частях ПЖ лоцируются множественные утолщенные мышечные тяжи (трабекулы), формирующие высокоскоростные потоки с максимальной скоростью до 445 см/сек. Толщина стенки ПЖ в области верхушки вместе с трабекулами — 28 мм. Полость ПЖ сформирована в основном за счёт базальных отделов. Максимальный градиент в выводном отделе ПЖ — 4 мм рт. ст. На границе базального и среднего сегментов МЖП в мышечной его части визуализируется дефект размером 6×17 мм, открывающийся в трабекулярную часть ПЖ с двунаправленным током крови. Эхо-негативное пространство за ЗСЛЖ — 4 мм, над ПП — 5 мм, перед правыми отделами — 7 мм. Диаметр нисходящего отдела Ао перед пластикой 8 мм. Максимальный градиент в области пластики коарктации Ао — 31 мм рт. ст.

**Заключение:** состояние после пластики коарктации аорты и устья левой подключичной артерии. Незначительный стеноз в месте пластики коарктации аорты. ДМЖП, мышечный трабекулярный с двунаправленным током крови. Гипертрофия миокарда ПЖ с формированием внутрижелудочковой обструкции. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ с нарушением расслабления. Незначительная митральная, аортальная и умеренная трикуспидальная регургитация. Умеренная лёгочная гипертензия. Незначительный гидроперикард.

**Примечание:** ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, ОТС — относительная толщина стенки, ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, И — индексированный, ФВ — фракция выброса, УО — ударный объём, GLS — глобальный продольный стрейн, DT E — время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ, Е — скорость раннего наполнения желудочков, А — скорость позднего наполнения желудочков, е' — скорость раннего диастолического движения, ЛП — левое предсердие, LAVI — отношение объёма ЛП к площади поверхности тела (ППТ); ЛА — лёгочная артерия, TAPSE — систолическое движение плоскости трикуспидального кольца в М-режиме, ПП — правое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, Ао — аорта, ВТ — выводной тракт, ТР — трикуспидальная регургитация, МР — митральная регургитация, АР — аортальная регургитация, ПР — пульмональная регургитация.

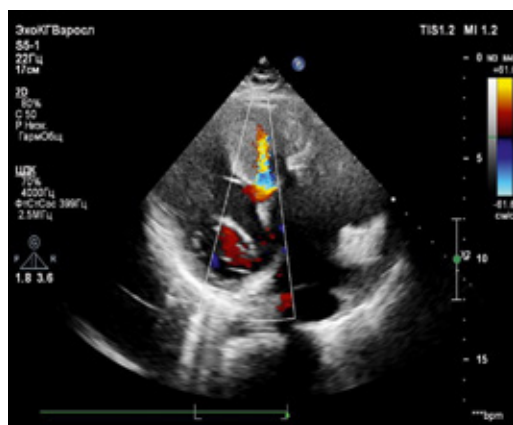


Рисунок 1. Мышечный трабекулярный дефект межжелудочковой перегородки (отмечено стрелкой)  
Figure 1. Muscle trabecular defect of the interventricular septum (indicated by the arrow)

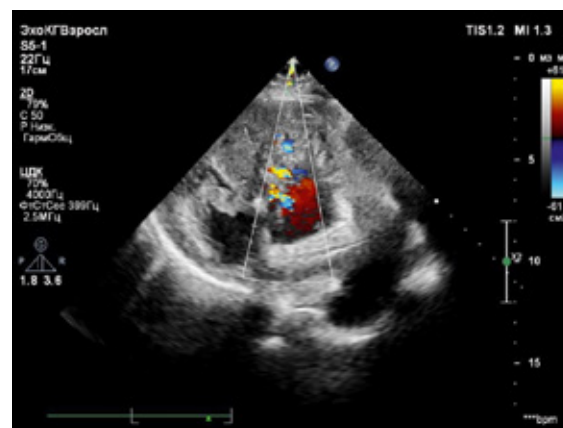


Рисунок 2. Ускоренные межмышечные турбулентные потоки (отмечено стрелкой)  
Figure 2. Accelerated intermuscular turbulent flows (indicated by the arrow)

**Анамнез заболевания.** В возрасте 3 месяцев у пациентки были выявлены ВПС: мышечный трабекулярный ДМЖП и коарктация аорты. В 1997 г. в кардиохирургическом отделении пороков сердца Краснодарского кардиологического диспансера была выполнена резекция коарктации аорты с анастомозом «конец в конец», ДМЖП не корригировался. В связи с установлением факта рекоарктации аорты в 2006 г. в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России) города Москвы была проведена резекция участка рекоарктации аорты с пластикой дистального отдела дуги аорты и начального сегмента левой подключичной артерии анастомозом «конец в конец». С 2007 г. больная Д. проходила ежегодно лечение в стационаре по месту жительства в связи с сохраняющимися жалобами на периодическое повышение АД, головную боль, одышку при физической нагрузке. Кроме того, пациентка Д. наблюдалась у детского кардиолога в центре грудной хирургии при государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт-Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ ККБН №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава КК) города Краснодар 1 раз в 6 месяцев. С 18 лет пациентка Д. наблюдалась у кардиолога в поликлинике по месту жительства.

Впервые упоминание о локальной гипертрофии миокарда ПЖ встречается в протоколе ЭхоКГ, выполненном в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.

Бакулева» Минздрава России в 2006 г. С 2013 г. в протоколе ЭхоКГ помимо гипертрофии миокарда и утолщённых мышечных тяжей ПЖ появляется описание ускоренных межмышечных турбулентных потоков.

**Анамнез жизни.** Жительница Майкопа Республики Адыгея, проживала в благополучных условиях. Не замужем, детей нет. При обследовании родственников первой степени родства ВПС по ЭхоКГ не выявлено.

**Физикальная диагностика.** Состояние пациентки на момент осмотра — средней степени тяжести. Индекс массы тела — 29 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледноватой окраски, стрии на коже живота, бёдер и предплечий. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 20 в минуту. АД — 130/80 мм рт. ст. При осмотре область сердца визуально не изменена. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм правильный, прерывается единичными экстрасистолами. Частота сердечных сокращений — 72 удара в минуту. Выслушивается систолический негрубый шум по левому краю грудины, на верхушке, в точке проекции клапана ЛА. Акцент II тона на ЛА. Пульсация на периферических артериях сохранена. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Отмечаются периферические отёки голеней и стоп. Сатурация кислорода в крови — 96%.

Пациентке были проведены стандартные лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), показатели которых были в пределах нормативных значений.

При проведении электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 60 в ми-

ниту. QT-0,44. Нормальное положение электрической оси сердца. Нарушение внутрипредсердной проводимости. Признаки гипертрофии ЛЖ с перегрузкой. Очаговые изменения передне-перегородочной с захватом верхушки и передне-боковой стенок ЛЖ.

По результатам *холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМЭКГ)* выявлено 4 желудочковых (парасистолических) куплета и 1 короткий пароксизм желудочковой (парасистолической) тахикардии из 7 комплексов с частотой около 135 в минуту.

*ЭхоКГ.* Результаты ЭхоКГ представлены в таблице и на рисунках 1 и 2.

Протокол составлен согласно консенсусу экспертов Европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации [10].

По результатам обследования был выставлен диагноз.

Основной: ВПС: мышечный трабекулярный ДМЖП. Коарктация аорты. Состояние после резекции коарктации аорты (1997 г.). Состояние после резекции участка рекоарктации аорты с пластикой дистального отдела дуги аорты и начального сегмента левой подключичной артерии (2006 г.). ГКМП ПЖ с внутрижелудочковой обструкцией.

Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность II А стадия — III функциональный класс по NYHA.

Сопутствующий: Симптоматическая артериальная гипертензия. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Нарушения ритма по типу желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной желудочковой тахикардии.

Пациентке Д. была проведена симптоматическая терапия. На фоне проведённого лечения состояние больной улучшилось. В динамике одышка при физической нагрузке уменьшилась, отёков нижних конечностей нет. Однако сохранялись перебои в работе сердца. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить приём метопролола сукцинат 50 мг утром под контролем АД и ЧСС, лозартана 12,5 мг утром под контролем АД, спиронолактона 25 мг утром и в обед и торасемида 5 мг утром под контролем АД, уровня калия и креатинина крови (контроль 1 раз в 3–5 месяцев) и диуреза, апиксабана 5 мг утром и вечером длительно. Кроме того, в связи с появлением признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, зарегистрированным пароксизмом желудочковой тахикардии по ХМЭКГ во время госпитализации, пресинкопального состояния, а также, возможно, необходимостью имплантации окклюдера МЖП и назначения специфической терапии пациентка была направлена в экспертный центр — федеральное

государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России), где находилась с 11.03.2019 г. по 28.03.2019 г.

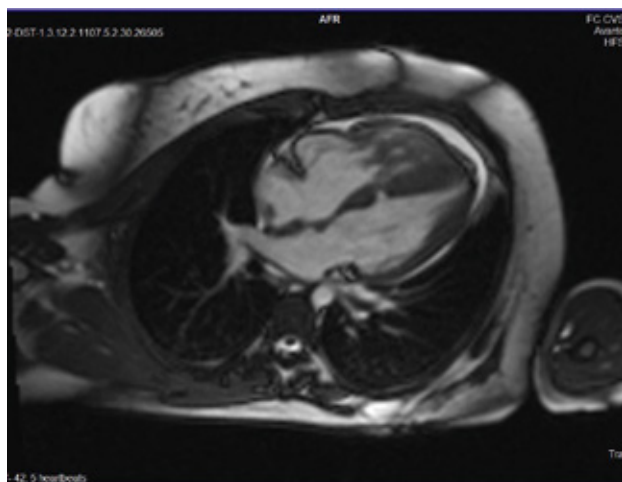
В ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России помимо стандартных лабораторных исследований пациентке Д. было проведено исследование *анализа на BNP* (мозговой натрийуретический пептид), составивший 812,7 пг/мл (0,0–100,0) (*референсное значение указано в скобках*).

Из инструментальных исследований было проведено ЭКГ, а также ХМЭКГ, по результатам которого зарегистрированы 700 желудочковых экстрасистол, 1 пароксизм неустойчивой желудочковой тахикардии с узкими комплексами с частотой желудочковых сокращений 138 ударов в минуту.

*ЭхоКГ.* ВПС: мышечный трабекулярный ДМЖП (небольшой), со сбросом крови слева направо, с частичным перекрестным сбросом справа налево в позднюю систолу. Стеноз лёгкой степени в области нисходящей аорты (в месте пластики коарктации аорты). Незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ. Выраженная гипертрофия миокарда ПЖ со значительно выраженной трабекулярностью, с наличием глубоких лакун (с соотношением некомпактного миокарда к компактному > 3), систолическая облитерация средне-верхушечных отделов ПЖ. Без значимой обструкции выносящего тракта ПЖ в покое. Полость ПЖ уменьшена в объёме, сформирована в основном за счёт базальных отделов. Отмечается повышение давления в ПЖ, без значимого повышения систолического давления в ЛА. ЭхоКГ-картина может соответствовать сочетанию ГКМП ПЖ с изолированной НКМП ПЖ.

*Мультиспиральная компьютерная томография сердца, комплексное исследование (коронарный кальций, ангиография, вентрикулография, перфузия миокарда).* Картина ДМЖП со сбросом крови слева направо и признаками объёмной перегрузки правых отделов сердца. Гипертрофия МЖП.

*МРТ сердца.* Верхушечный отдел ПЖ отделён от приточного циркулярной бороздой глубиной около 5–7 мм. Приточный отдел ПЖ имеет нормальные размеры — 44 мм, толщина миокарда в области приточного отдела — 3 мм. Признаков обструкции и гипертрофии миокарда в выносящем тракте ПЖ не выявлено. Трабекулярный отдел ПЖ шаровидной формы, в проксимальном его отделе определяется гипертрофия миокарда до 7–9 мм, внутри визуализируются множественные утолщённые трабекулы. Со-



**Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография сердца. Приточный (1) и гипертрофированный трабекулярный (2) отделы правого желудочка. Мышечный трабекулярный дефект межжелудочковой перегородки (указан стрелкой).**

кратимость трабекулярного отдела ПЖ в сравнении с приточным отделом снижена. Отмечается гипертрофия МЖП в среднем сегменте и апикальном сегменте до 15 мм, нижней стенки в апикальном сегменте до 13 мм. Определяется низкое прикреплённое папиллярных мышц. В среднем сегменте мышечной части МЖП визуализируется дефект размером 7×15 мм, открывающийся в трабекулярную часть ПЖ. Соотношение системного и лёгочного кровотока ( $Q_s/Q_p$ )-1:1,4. Скопление жидкости в полости перикарда толщиной слоя до 7–8 мм. Заключение: ВПС: коарктация аорты после хирургической коррекции с признаками незначительного повторного сужения, дефект мышечной части МЖП со сбросом крови слева направо, аномалия строения ПЖ с формированием отдельной гипертрофированной трабекулярной части ПЖ (вариант ДКПЖ?), гипертрофия (рисунок 3).

С учётом наличия ДМЖП, аускультативной картины (акцент II тона на ЛА), результатов МРТ сердца для уточнения степени лёгочной гипертензии, а также для измерения градиента в полости ПЖ между изменённым и неизменённым отделами ПЖ (для уточнения ДКПЖ) проводилась катетеризация правых отделов сердца, по результатам которой признаков лёгочной гипертензии не обнаружено, имело место повышенное систолическое давление в полости ПЖ (60 мм рт. ст.), конечное диастолическое давление ПЖ (9 мм рт. ст.), давление заклинивания ЛА (10 мм рт. ст.). Эти данные указывают на относительно одинаковое давление в полости ПЖ и ЛЖ, значимого сброса через ДМЖП не было ( $Q_p/Q_s = 0,9$ ). Разница давления между изменённым

и неизменённым отделами была незначительными.

С учётом имеющейся патологии ПЖ, возможной высокой аритмогенной активности изменённой части ПЖ, для уточнения риска, показаний к КВД был рассмотрен вопрос о проведении электрофизиологического исследования (ЭФИ) и радиочастотной абляции (РЧА) при необходимости. При проведении ЭФИ по стандартному протоколу желудочковых нарушений ритма индуцировано не было, в связи с чем вопрос о постановке КВД был исключён.

Пациентка была выписана с рекомендациями по лечению (продолжить приём ранее назначенных препаратов под контролем кардиолога в поликлинике по месту жительства) и обращению в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России) города Москвы для решения вопроса о необходимости трансплантации сердца, где была проконсультирована 15.05.2019 г. В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России необходимость трансплантации сердца на момент консультации исключили и рекомендовали продолжить динамическое наблюдение и консервативную терапию.

После обследований, проведённых в городе Москва, пациентка Д. находится под наблюдением кардиолога по месту жительства (г. Майкоп) с частотой посещения 1 раз в 6 месяцев. Каждые полгода пациентка проходит ХМЭКГ. В ноябре 2021 г. пациентка Д. обратилась внепланово к кардиологу по месту жительства с жалобами на усиление одышки при умеренной физической нагрузке, учащённое сердцебиение, перебои в работе сердца, небольшие отёки голеней и стоп. Проведены обследования: ЭКГ (синусовый ритм с ЧСС 78 в минуту, прерывающийся единичными желудочковыми экстрасистолами. Нормальное положение электрической оси сердца. Нарушение внутрисердечной проводимости. Признаки гипертрофии ЛЖ с перегрузкой. Очаговые изменения переднеперегородочной с захватом верхушки и переднебоковой стенок ЛЖ.), ЭхоКГ (заключение, аналогичное полученному в 2018 г. в ГБУЗ РА «МГКБ»), ХМЭКГ (зарегистрировано 850 желудочковых экстрасистол). По результатам осмотра и обследования была проведена коррекция медикаментозной терапии. На фоне проведенного лечения состояние пациентки улучшилось.

На момент написания статьи состояние пациентки Д. относительно стабильное. Наблюдается у кардиолога по месту жительства и продолжает приём препаратов.

Прогноз заболевания не определён. При регистрации устойчивых пробежек желудочковой тахикардии, появлении головокружения, пресинкопального и синкопального состояний необходимо рассмотреть вопрос об имплантации КВД.

### Обсуждение

Данный клинический случай продемонстрировал сложность диагностики и установления верного диагноза при поражении ПЖ. По данным литературы, ДКПЖ может быть приобретённым состоянием, развивающимся на фоне прогрессирующей гипертрофии мышечных структур трабекулярной части у пациентов с небольшим рестриктивным ДМЖП [7, 9], что укладывается в данный клинический пример. Для верификации ДКПЖ необходимо проведение МРТ сердца.

Изменения ПЖ у данной пациентки, с учётом результатов МРТ сердца, были расценены как аномалия строения с формированием отдельной гипертрофированной трабекулярной части (вариант ДКПЖ). Диагностированная гипертрофия ЛЖ укладывалась в изменения миокарда на фоне коарктации аорты, которая оперировалась дважды с интервалом в 9 лет. По результатам проведённых исследований признаков перегрузки правых отделов давлением или

объёмом выявлено не было (нет дилатации ПЖ и правого предсердия; нижняя полая вена не расширена, коллабирует более 50%; нет лёгочной гипертензии), несмотря на наличие длительного ДМЖП. Вероятнее всего, это связано с открытием дефекта в трабекулярную часть ПЖ. Также имеющийся сброс слева направо на фоне коарктации аорты мог усиливать трабекулярность средних и апикальных отделов ПЖ, что можно подтвердить динамикой ЭКГ, отсутствием данных о повышенной трабекулярности при проведении ЭхоКГ до 2006 г. (указанных в амбулаторной карте). Эти изменения, по данным литературы, соответствуют второму типу ДКПЖ [7, 9].

### Заключение

Таким образом, при выявлении у пациента при проведении трансторакальной ЭхоКГ межмышечных ускоренных турбулентных потоков в полости ПЖ необходимо исключить такую редкую патологию, как ДКПЖ. С этой целью целесообразно проведение МРТ сердца.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Goor D.A., Lillehei C.W. *Congenital malformations of the heart: embryology, anatomy, and operative considerations*. 1st ed. New York: Grune and Stratton; 1975. ISBN: 10.0808908103
1. McAlpine WA. *Heart and coronary arteries: an anatomical atlas for clinical diagnosis, radiological investigation, and surgical treatment*. Berlin: Springer-Verlag; 1974. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-65983-6>
1. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999;1(1):7-21. <https://doi.org/10.3109/10976649909080829>
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
5. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., Александрова С.А., Берсенева М.И., Гордеев М.Л., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. Gabrusenko S.A., Gudkova A.Ya., Kozioleva N.A., Alexandrova S.A., Berseneva M.I., Gordeev M.L., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4541>
6. Олейников В.Э., Донецкая Н.А., Вдовкин А.В., Бабина А.В., Авдеева И.В. Некомпактный миокард правого желудочка – особенности диагностики и клинической картины. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):558-564. Oleynikov V.E., Donetskaya N.A., Vdovkin A.V., Babina A.V., Avdeeva I.V. Non-compact right ventricular myocardium – diagnostic and clinical features: A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(4):558-564. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201482>
7. Loukas M, Housman B, Blaak C, Kralovic S, Tubbs RS, Anderson RH. Double-chambered right ventricle: a review. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(6):417-423. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.03.004>
8. Hoffman P, Wójcik AW, Różański J, Siudalska H, Jakubowska E, Włodarska EK, et al. The role of echocardiography in diagnosing double chambered right ventricle in adults. *Heart*. 2004;90(7):789-793. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.017137>
9. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):e81-e192. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2361-2362. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1029>
10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V,

Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the

European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-1310.  
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>

#### Информация об авторах

**Гутова Саида Руслановна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», Майкоп, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9108-8006>, [saidagutova@mail.ru](mailto:saidagutova@mail.ru).

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4855-418X>, [vvdoctor@mail.ru](mailto:vvdoctor@mail.ru).

**Фендрикова Александра Вадимовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава, России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>, [alexandra2310@rambler.ru](mailto:alexandra2310@rambler.ru).

#### Information about the authors

**Saida R. Gutova**, Cand. Sci. (Med.), Department of Faculty Therapy, Maykop State Technological University, Maykop, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-9108-8006>, [saidagutova@mail.ru](mailto:saidagutova@mail.ru).

**Vitaly V. Skibitskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, the Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-4855-418X>, [vvdoctor@mail.ru](mailto:vvdoctor@mail.ru).

**Alexandra V. Fendrikova**, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>, [alexandra2310@rambler.ru](mailto:alexandra2310@rambler.ru).

Получено / Received: 26.01.2025

Принято к печати / Accepted: 16.05.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-80-86

## ПЕРИКАРДИТ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В.Э. Джоджуа<sup>1</sup>, Н.А. Никульшин<sup>1</sup>, С.В. Кручинова<sup>1,2</sup>, А.М. Намиток<sup>1,2</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1  
им. пр. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Системная красная волчанка (СКВ) — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся полисиндромным поражением различных органов и систем. Клинические проявления СКВ могут включать поражение кожи, суставов, почек, серозных оболочек и системы кроветворения, что значительно усложняет диагностику и ведение пациентов. В данной работе представлены три клинических случая, демонстрирующих разнообразие манифестаций и тяжесть течения СКВ. В первом случае заболевание дебютировало с массивного гидроперикарда, потребовавшего хирургического вмешательства. Во втором случае пациентка длительно наблюдалась с аутоиммунным нефритом, однако в дальнейшем развилась тромбоэмболия лёгочной артерии, что потребовало коррекции терапии. Третий случай характеризовался высокой активностью заболевания с полисерозитом, панцитопенией и выраженными кожными проявлениями, что потребовало применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБП). В представленных случаях проводилось комплексное обследование пациентов, включая иммунологические маркеры, инструментальные методы диагностики (КТ, ЭХО-КС, биопсию), а также дифференциальный диагноз с гемобластозами, васкулитами и другими системными заболеваниями. Основой лечения явились глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики (циклофосфан) и биологическая терапия (ритуксимаб), которые позволили добиться стабилизации состояния пациентов и уменьшения активности заболевания. Таким образом, представленные клинические случаи иллюстрируют значительное разнообразие клинических проявлений и сложность диагностики СКВ, что подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов. Современные методы терапии, включая ГИБП, позволяют контролировать активность заболевания и улучшать прогноз пациентов с тяжёлыми формами СКВ.

**Ключевые слова:** перикардит, системная красная волчанка, ТЭЛА.

**Для цитирования:** Джоджуа В.Э., Никульшин Н.А., Кручинова С.В., Намиток А.М., Космачева Е.Д. Перикардит при системной красной волчанке: серия клинических случаев. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):80-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-80-86.

**Контактное лицо:** Вероника Эдуардовна Джоджуа, vero\_dzhodzhua1403@mail.ru.

## PERICARDITIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SERIES OF CLINICAL CASES

V.E. Dzhodzhua<sup>1</sup>, N.A. Nikulshin<sup>1</sup>, S.V. Kruchinova<sup>1,2</sup>, A.M. Namitokov<sup>1,2</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by polysyndromic lesions of various organs and systems. Clinical manifestations of SLE may include lesions of the skin, joints, kidneys, serous membranes, and hematopoiesis system, which significantly complicates the diagnosis and management of patients. This paper presents three clinical cases demonstrating the variety of manifestations and severity of the course of SLE. In the first case, the disease debuted with a massive hydropericardium, which required surgical intervention. In the second case, the patient was observed for a long time with autoimmune nephritis, but later developed pulmonary embolism, which required correction of therapy. The third case was characterized by high activity of the disease with polyserositis, pancytopenia and severe skin manifestations, which required the use of genetically engineered biological therapy (GIBP). In the presented cases, a comprehensive examination of patients was performed, including immunological markers, instrumental diagnostic methods (CT, ECHO-CS, biopsy), as well as a differential diagnosis with hemoblastosis, vasculitis and other systemic diseases. The treatment was based on glucocorticosteroids (GCS), cytostatics (cyclophosphamide) and biological therapy (rituximab), which made it possible to stabilize the condition of patients and reduce the activity of the disease. Thus, the presented clinical cases illustrate the

significant variety of clinical manifestations and the complexity of the diagnosis of SLE, which emphasizes the need for a multidisciplinary approach to the management of such patients. Modern therapies, including GIBP, make it possible to control the activity of the disease and improve the prognosis of patients with severe forms of SLE.

**Keywords:** pericarditis, systemic lupus erythematosus, PE.

**For citation:** Dzhodzhuia V.E., Nikulshin N.A., Kruchinova S.V., Namitkov A.M., Kosmacheva E.D. Pericarditis in systemic lupus erythematosus: a series of clinical cases. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):80-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-80-86.

**Corresponding author:** Veronica E. Dzhodzhuia, vero\_dzhodzhuia1403@mail.ru.

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — мультисистемное аутоиммунное заболевание с поразительной вариабельностью клинических проявлений. При этом значительный перикардиальный выпот или тампонада сердца присутствуют менее чем в 1% случаев СКВ и ещё реже являются первым проявлением заболевания. [1]

При клиническом и инструментальном исследовании больных системной красной волчанкой перикардит выявляют в 25–50% случаев, при аутопсии — в 80%. [2]. Наиболее характерен сухой перикардит (>20%). У отдельных больных наблюдается значительный выпот в полость перикарда вплоть до тампонады сердца.

Образование антител против фосфолипидов, ДНК и других клеточных структур приводит к активации воспаления, что является основным механизмом повреждения ткани перикарда. Одним из ключевых компонентов воспаления при СКВ являются цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и другие. [3]. Эти молекулы играют важную роль в активации воспаления, разрушении клеток и тканевых структур, а также в стимуляции процесса фиброобразования. Системная воспалительная реакция при СКВ часто сопровождается нарушением микроциркуляции, что в свою очередь может способствовать развитию перикардита. [4]

**Цель исследования** — представить разнообразие клинических ситуаций, ассоциированных с перикардитом при системной красной волчанке, в форме клинических случаев.

## Описание клинического случая №1

Пациентка С., 63 года, поступила экстренно в приёмное отделение многопрофильного стационара с жалобами на выраженную одышку при малейшей физической нагрузке, а также на слабость и общее недомогание. Симптомы развивались постепенно, усиливаясь с течением времени, что привело к ухудшению качества жизни и ограничению физической активности. Из анамнеза известно, что месяц назад пациентка обратилась в частную клинику для

выполнения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в связи с прогрессирующей одышкой. Результаты КТ показали следующие изменения: внутригрудная лимфаденопатия, дисковидные ателектазы в обоих лёгких, гидроперикард, дилатация восходящей аорты и двусторонний гидроторакс. Эти данные потребовали дальнейшего обследования и госпитализации. В стационаре пациентке была проведена видеоторакокопия справа с фенестрацией перикарда для оценки и эвакуации перикардиальной жидкости. Во время операции было эвакуировано 500 мл серозной жидкости. Цитологическое исследование эвакуированной жидкости показало элементы крови и воспаления, клетки реактивно измененного мезотелия, а также гематоксилиновые тельца малинового цвета в нейтрофильных лейкоцитах (LE-клетки), что является характерным для системной красной волчанки (СКВ). Для уточнения диагноза был проведён иммунологический скрининг, который показал отрицательный результат на антинуклеарные антитела (АНФ), но в то же время обнаружены антитела к нативной ДНК в концентрации ++ 64,7 МЕ/мл (норма — 20,0 МЕ/мл), что является подтверждением активной фазы аутоиммунного процесса. С учётом клинической картины, лабораторных данных и инструментальных исследований пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения, где был назначен курс терапии, включающий введение преднизолона в/в (1750 мг/сут.), циклофосфамида (800 мг/сут.), а также альбумин в/в. В дополнение к медикаментозному лечению был проведён курс гемодиализа в связи с развившимся острым повреждением почек (I стадия по AKIN). На фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение состояния пациентки: уменьшение симптомов одышки и слабости, стабилизация общего состояния. После курса лечения и улучшения клинического состояния пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями для дальнейшего амбулаторного наблюдения и поддерживающей терапии: преднизолон 30 мг/сут., гидроксихлорохин 400 мг/сут., омега-3 20 мг/сут.

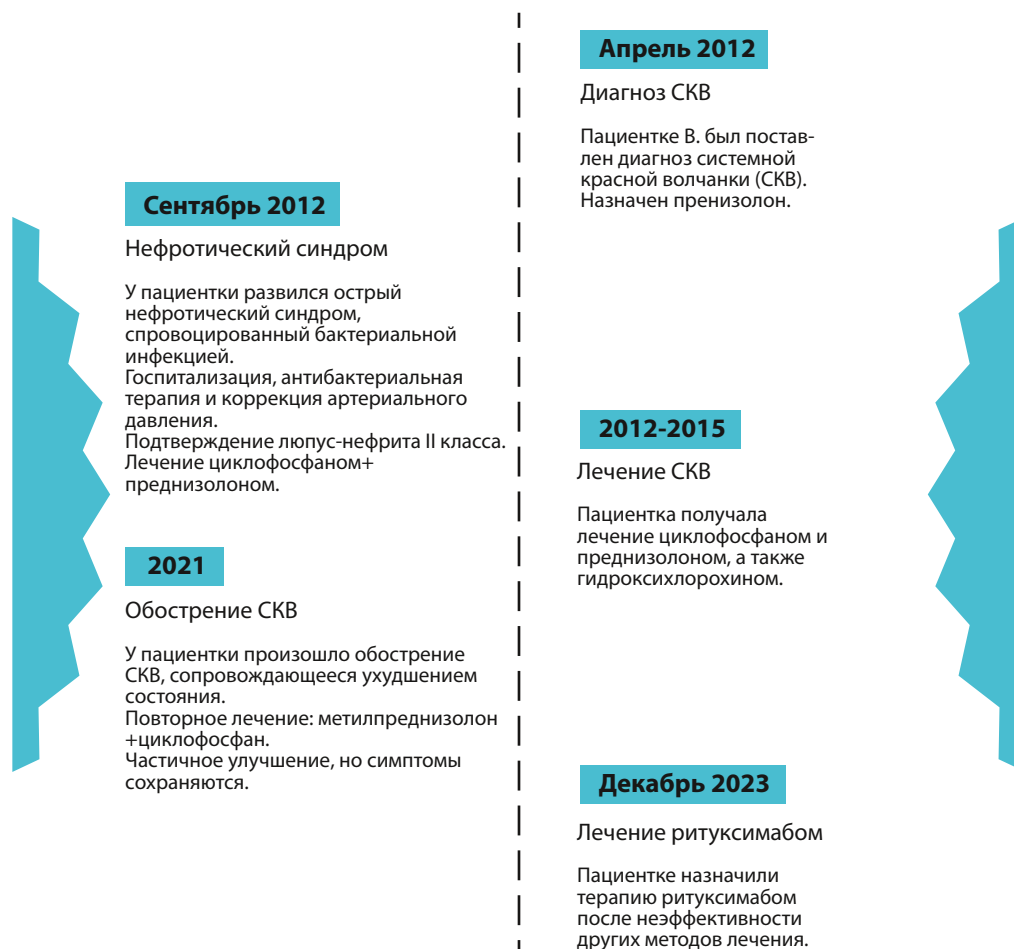


Рисунок 1. Таймлайн клинического случая №2  
Figure 1. Timeline of clinical case No.2

## Описание клинического случая №2

Пациентка В., 41 год, страдает с 2012 г. от кожных высыпаний и суставных болей. В течение этого времени жалобы прогрессировали, что стало причиной обращения к врачу. В апреле 2012 г. пациентка была консультирована ревматологом, и на основе клинических данных и лабораторных исследований был поставлен диагноз «Системная красная волчанка» (СКВ), что было подтверждено высоким титром аутоантител к ядерным антигенам и ДНК. Лечение было начато с назначения преднизолона, дозу которого постепенно снижали. Однако при снижении дозы глюкокортикостероидов (ГКС) в сентябре 2012 г. у пациентки развился острый нефротический синдром, который был спровоцирован бактериальной инфекцией (левосторонний отит). Этот острый эпизод привёл к нарастанию отечности, повышению артериального давления и увеличению суточной протеинурии. Лечение острого нефротического синдрома в условиях стационара включало антибактериальную

терапию, а также препараты для нормализации артериального давления. В результате терапии отёки уменьшились, артериальное давление стабилизировалось и суточная протеинурия значительно снизилась, что позволило перейти к наблюдению за состоянием пациентки. В 2012 г. пациентка продолжила наблюдение у нефролога, и в ходе дополнительных обследований было подтверждено наличие нефротического синдрома, который имел аутоиммунное происхождение, что характерно для СКВ. Иммунологическая диагностика показала возможный люпус-нефрит II класса, а также был диагностирован мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Несмотря на лечение циклофосфаном в сочетании с преднизолоном, не удалось достичь полной ремиссии заболевания. Тем не менее, данная терапия стабилизировала состояние пациентки и позволила контролировать основные клинические проявления. В течение следующих лет пациентка продолжала наблюдаться у специалистов, и в 2015 г. ей был назначен курс гидроксихлорохина для стабилизации состояния и

профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания. Однако в 2021 г. на фоне прогрессирования заболевания, пациентка вновь начала испытывать симптомы ухудшения состояния: выраженные отёки, дестабилизация артериального давления, и появилась одышка при физической нагрузке. Все эти симптомы указывали на повторное обострение СКВ и прогрессирование нефротического синдрома. Лечение продолжилось с учётом ухудшения состояния, и были назначены курсы метилпреднизолона и циклофосфана. Терапия позволила достичь частичного улучшения, однако симптомы не исчезли полностью. С 2023 г. началась динамическая терапия, включая пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфаном с последующим введением ритуксимаба. Эти терапевтические меры привели к улучшению состояния пациентки: уменьшению отёчности и нормализации состояния. Отмечен регресс серозитов и улучшение общего состояния. В декабре 2023 г. пациентка была планово госпитализирована в ревматологическое отделение с целью проведения поликомпонентной иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом и метилпреднизолоном. Однако при проведении обследования в приёмном отделении была выявлена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), что потребовало экстренной госпитализации в реанимационное отделение для проведения неотложной терапии. После стабилизации состояния пациентка была переведена в ревматологическое отделение для продолжения лечения. В связи с неэффективностью проведённой терапии циклофосфамидом и метилпреднизолоном, а также прогрессированием люпус-нефрита было принято решение о назначении терапии ритуксимабом. Ритуксимаб был введен в дозе 1000 мг (по 500 мг с интервалом в 1 неделю), что позволило добиться улучшения состояния. Нежелательных реакций на лечение не было. На фоне терапии ритуксимабом отмечено улучшение состояния пациентки: значительно регрессировал отёчный синдром, уменьшились явления серозитов, что позволило улучшить качество жизни пациентки. Таймлайн пациентки В. представлен на рисунке 1.

### Описание клинического случая №3

Пациентка О., 31 год, поступила в приёмное отделение ККБ №1 в октябре 2023 г. с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 38,5°C в течение нескольких месяцев, боли в коленных суставах, выпадение волос, трещины в области губ, болезненное открывание рта, эритематозные высыпания на коже. За неделю до поступления у пациентки появились тянущие боли внизу живота, в связи с чем она

обратилась к гинекологу в поликлинику по месту жительства. С предварительным диагнозом «Острый сальпингит» была направлена в стационар для уточнения диагноза и лечения. В приёмном отделении пациентке выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, выявлены признаки гидроперитонеума. В общем анализе крови определялись признаки панцитопении, а при эхокардиографическом исследовании выявлен гидроперикард объемом 550 мл. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости, были обнаружены признаки спленомегалии, образование в лёгких, а также подтверждён гидроперикард. В связи с выраженной интоксикацией, значительным накоплением жидкости в полостях и нарушением общего состояния пациентки была экстренно переведена из приёмного отделения в реанимацию, пункция перикарда не проводилась. После стабилизации состояния пациентка была переведена в ревматологическое отделение для дальнейшего обследования и уточнения диагноза. С учётом выявленной панцитопении проводился дифференциальный диагноз с гемобластозами. Выполнено исследование костного мозга (миелограмма), по результатам которого признаков гемобластоза не выявлено. Также проведены исследования для исключения гипотиреоза, который мог бы быть причиной слабости и выпадения волос, но патологии со стороны эндокринной системы не выявлено. С учётом полисиндромного характера заболевания, поражения кожи и слизистых (эритематозные высыпания, хейлит, болезненное открывание рта), суставов (артралгии), почек (протеинурия до 3 г/л), наличия выраженного полисерозита (гидроперикард до 800 мл, гидроперитонеум), гематологического синдрома (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), иммунологического синдрома (антитела к двуспиральной ДНК, SS-A60, гипокомплементемия) пациентке установлен диагноз «Системная красная волчанка (СКВ) с очень высокой степенью активности». С учётом выраженной активности заболевания и поражения жизненно важных органов была начата интенсивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в суммарной дозе 3 г, с последующим переходом на поддерживающую терапию метилпреднизолоном в дозе 48 мг/сут. (12 таблеток в сутки). В динамике отмечалось постепенное уменьшение объёма гидроперикарда, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии. Несмотря на улучшение, сохранялась высокая активность заболевания, проявлявшаяся продолжающимся гидроперикардом, выраженным гематологическим синдромом (стойкая анемия, лейкопения), а также иммунологическими данными (высокий титр

Таблица / Table 1

### Лабораторные исследования

#### Laboratory research

| Пациент      | АНФ          | Антитела к ДНК | Антитела SS-A60 | LE-клетки в жидкости |
|--------------|--------------|----------------|-----------------|----------------------|
| Пациентка С. | Отрицательно | 64,7           | Нет             | Да                   |
| Пациентка В. | Положительно | 120,5          | Нет             | Нет                  |
| Пациентка О. | Положительно | 158,9          | Да              | Да                   |

Таблица / Table 2

### Демографические и клинические данные пациентов

#### Demographic and clinical data of patients

| Пациент      | Возраст | Пол     | Основные симптомы при поступлении                       | Лечение                                    |
|--------------|---------|---------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Пациентка С. | 63 года | Женский | Одышка, слабость, гидроперикард                         | Преднизолон, циклофосфан, гемодиализ       |
| Пациентка В. | 41 год  | Женский | Кожные высыпания, суставные боли, нефротический синдром | Преднизолон, циклофосфан, гидроксихлорохин |
| Пациентка О. | 31 год  | Женский | Слабость, артралгии, высыпания на коже, гидроперикард   | Метилпреднизолон, ритуксимаб               |

АНФ, антитела к двуспиральной ДНК и SS-A60, гипокомplementемия), что указано в таблице номер 1

В связи с этим было принято решение о назначении генно-инженерной биологической терапии (ГИБП). Пациентке проведена инфузия ритуксимаба в дозе 1000 мг внутривенно с премедикацией хлоропирамином и ивепредом для снижения риска развития гиперчувствительности. Сводные клинические и демографические данные всех пациенток указаны в таблице 2.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: нормализация температуры тела, уменьшение общей слабости, регресс хейлита и кожного синдрома, снижение выраженности артралгий, улучшение лабораторных показателей. В крови наблюдалась нормализация уровня тромбоцитов, восстановление функции почек с регрессом протеинурии, уменьшение объема гидроперикарда с 800 мл до 350 мл. Пациентке рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение у ревматолога. Назначено повторное обследование через месяц для оценки необходимости дальнейшей терапии ритуксимабом и возможной коррекции лечения.

### Обсуждение

СКВ является системным аутоиммунным заболеванием, которое поражает различные ор-

ганы и системы, проявляясь множественными синдромами, включая поражение кожи, суставов, почек, сердечно-сосудистой системы, серозных оболочек и крови. Представленные клинические случаи демонстрируют сложность диагностики и ведения пациентов с СКВ, особенно при полисиндромном течении и высокой степенью активности процесса.

В первом клиническом случае у пациентки с прогрессирующей одышкой были выявлены признаки гидроперикарда, гидроторакса и лимфаденопатии. Важным диагностическим аспектом стало цитологическое исследование перикардальной жидкости, в которой были обнаружены LE-клетки — характерный маркер СКВ. Несмотря на отрицательный антинуклеарный фактор (АНФ), наличие высоких титров антител к нативной ДНК (64,7 МЕ/мл) позволило подтвердить диагноз. Это подчёркивает необходимость комплексного иммунологического обследования, так как АНФ может быть отрицательным у части пациентов. Эффективность терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и циклофосфаном подтверждает необходимость интенсивного иммуносупрессивного лечения при висцеральных проявлениях СКВ.

Во втором клиническом случае пациентка с длительным течением СКВ и развившимся нефротическим синдромом, который осложнился бактериальной инфекцией и обострением вол-



Рисунок 2. Кардиологические и некардиологические «красные флаги» при системной красной волчанке.

Источник — личный архив авторов.

Figure 2. Cardiological and non-cardiological “red flags” in systemic lupus erythematosus. Source — personal archive of the authors.

чаночного нефрита. Длительная терапия ГКС и цитостатиками (циклофосфаном) позволила стабилизировать состояние, но при последующем прогрессировании заболевания и развитии тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) потребовалась эскалация терапии. Назначение ритуксимаба дало положительный эффект, что свидетельствует о важности персонализированного подхода при лечении СКВ, особенно в случае недостаточного ответа на стандартные схемы иммуносупрессии.

Третий случай представляет собой пример тяжёлого, высокоактивного течения СКВ с поражением кожи, слизистых, суставов, почек, серозных оболочек и выраженным гематологическим синдромом. Пациентке потребовалась интенсивная терапия ГКС в виде пульс-терапии, что позволило добиться частичного улучшения. Однако сохраняющиеся признаки активности заболевания (персистирующий гидроперикард, анемия, лейкопения, гипокомплементемия) стали основанием для назначения ритуксимаба. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности данного препарата при тяжёлом течении СКВ, особенно при наличии выраженного иммунного воспаления.

## Выводы

Представленные клинические случаи подтверждают разнообразие клинических проявлений системной красной волчанки, что требует тщательной дифференциальной диагностики. Серозиты, нефрит, панцитопения и аутоиммунные маркеры являются ключевыми диагностическими критериями. Отсутствие антинуклеарных антител (АНФ) не исключает СКВ, особенно при наличии антител к двуспиральной ДНК и SS-A60, а также при выявлении LE-клеток в биологическом материале. Стандартная терапия ГКС и цитостатиками (циклофосфаном) эффективна при большинстве случаев, но при тяжёлом и резистентном течении СКВ необходима эскалация лечения, включая биологическую терапию (ритуксимаб). Гидроперикард и гидроперитонеум встречаются при высокоактивном течении СКВ. Ведение таких пациентов требует не только иммуносупрессивной терапии, но и оценки необходимости дренирования (как в первом случае). Успешное ведение пациентов с СКВ требует участия ревматологов, кардиологов, нефрологов, торакальных хирургов и гематологов для своевременной диагностики и подбора оптимальной

тактики лечения. Таким образом, данные клинические наблюдения подтверждают сложность диагностики и лечения системной красной волчанки, необходимость персонализированного

подхода к терапии и важность применения современных методов иммуносупрессии, включая биологические препараты, при тяжёлых формах заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Варавин Н.А., Сантаков А.А., Лапшина Д.Ю. Клинический случай манифестации системной красной волчанки в виде тампонады сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9S):32–33.  
Varavin N.A., Santakov A.A., Lapshina D.Y. A clinical case of systemic lupus erythematosus in the form of cardiac tamponade. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9S):32–33. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 74925005 EDN: TVUQMM
2. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Перикардиты в ревматологии: современные клинико-диагностические аспекты и вопросы терапии. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):26–30.
3. Belov B.S., Tarasova G.M. Pericarditis in rheumatology: modern clinical and diagnostic aspects and issues of therapy. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):26–30.  
<https://doi.org/10.26442/20751753.2020.1.200060>
4. Guzmán-Martínez G, Marañón C; CYTED RIBLES Network. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front Immunol*. 2022;13:974826.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974826>
5. Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(22).  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra110035>

#### Информация об авторах

**Джоджуа Вероника Эдуардовна**, ординатор кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0009-0001-5384-0033>; [vero\\_dzhodzhu1403@mail.ru](mailto:vero_dzhodzhu1403@mail.ru)

**Никульшин Никита Андреевич**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-9221-7051>

**Намиток Али Мухамедович**, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2 для больных с инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ-Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, доцент кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

**Кручинова София Владимировна**, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения №2 для больных с инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ-Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, доцент кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7538-0437>

**Космачева Елена Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ «НИИ-Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5690-2482>

#### Information about the authors

**Veronika E. Dzhodzhu**, Resident of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-5384-0033>; [vero\\_dzhodzhu1403@mail.ru](mailto:vero_dzhodzhu1403@mail.ru)

**Nikita A. Nikulshin**, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-9221-7051>

**Alim M. Namitokov**, Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiology Department No. 2 for Patients with Myocardial Infarction, Research Institute and Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. prof. S.V. Ochapovsky; Associate Professor of the Therapy Department No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

**Sofia V. Kruchinova**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of Cardiology Department No. 2 for Patients with Myocardial Infarction, Research Institute and Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. prof. S.V. Ochapovsky; Associate Professor of the Therapy Department No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7538-0437>

**Elena D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Kuban State Medical University, Deputy Chief Physician for the Medical Department, Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital No.1 n.a. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5690-2482>

Получено / Received: 08.03.2025

Принято к печати / Accepted: 24.05.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-87-92

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ АЛЕКТ-2-АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

М.М. Батюшин<sup>1</sup>, Л.Р. Аблякимова<sup>2</sup>, Р.А. Гурцкой<sup>2</sup>, Е.В. Семененко<sup>2</sup>, П.Э. Повилайтите<sup>3</sup>,  
И.В. Сарвилина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>«Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону, Батайск, Россия

<sup>3</sup>ГБУ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», лаборатория электронной микроскопии,  
Ростов-на-Дону, Россия

<sup>4</sup>Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия

Представлен клинический случай редкого заболевания АЛЕКТ-2-амилоидоза почек, являющийся первым описанием данной патологии в РФ. Представлены данные пациентки Д., 72 года, обратилась за медицинской помощью в декабре 2024 г. с жалобами на выраженную общую слабость, одышку, отсутствие аппетита, распространённые отёки. Отмечались признаки нефротического синдрома. В ходе морфологического исследования биоптата почки была выявлена картина амилоидоза с преимущественным поражением стенок артерий, артериол, а также клубочков. При этом отложения идентифицировались как не принадлежащие к АА-типу и AL-типу с помощью иммунофлюоресцентного анализа с применением соответствующих антител. Протеомный анализ мочи выявил повышение уровня лейкоцитарного хематоксического фактора 2 (LECT2), что свидетельствует о его отношении к амилоидогенезу. При этом в описанных в литературе случаях, как правило, не наблюдалось повышения его уровня в плазме крови, чего также не было зарегистрировано в ходе протеомного анализа крови у нашей пациентки. Таким образом, амилоидоз с поражением почек обусловлен у пациентки LECT2 и идентифицирован как АЛЕКТ2-амилоидоз.

**Ключевые слова:** АЛЕКТ2-амилоидоз, лейкоцитарный хематоксический фактор 2.

**Для цитирования:** Батюшин М.М., Аблякимова Л.Р., Гурцкой Р.А., Семененко Е.В., Повилайтите П.Э., Сарвилина И.В. Редкий случай развития алект-2-амилоидоза с поражением почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2025;6(2):87-92. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-87-92.

**Контактное лицо:** Михаил Михайлович Батюшин, batyushin\_mm@rostgmu.ru.

## A RARE CASE OF ALECT-2-AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY DAMAGE

М.М. Batyushin<sup>1</sup>, Л.Р. Ablyakimova<sup>2</sup>, Р.А. Gurtsoy<sup>2</sup>, Е.В. Semenenko<sup>2</sup>, Р.Е. Povilaityte<sup>3</sup>, I.V. Sarvilina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>“RZhD-Medicine” Clinical Hospital of Rostov-on-Don, Bataysk, Russia

<sup>3</sup>Pathological Anatomy Bureau, Electron Microscopy Laboratory, Rostov-on-Don, Russia

<sup>4</sup>Medical Center “Novomeditina”, Rostov-on-Don, Russia

A clinical case of the rare kidney disease ALECT-2-amyloidosis, which is the first description of this pathology in the Russian Federation, is presented. The data of patient D., 72 years old, who sought medical help in December 2024 with complaints of severe general weakness, shortness of breath, lack of appetite, and widespread edema are presented. There were signs of nephrotic syndrome. A morphological examination of the kidney biopsy revealed a pattern of amyloidosis with a predominant lesion of the arterial walls, arterioles, and glomeruli. At the same time, the deposits were identified as not belonging to the AA-type and AL-type using immunofluorescence analysis using appropriate antibodies. Proteomic analysis of urine revealed an increase in the level of leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2), which indicates its relation to amyloidogenesis. At the same time, in the cases described in the literature, as a rule, there was no increase in its plasma level, which was also not recorded during a proteomic blood test in our patient. Thus, amyloidosis with kidney damage was caused in the patient by LECT2 and was identified as LECT2-amyloidosis.

**Keywords:** ALECT2-amyloidosis, leukocyte chemotactic factor 2.

**For citation:** Batyushin M.M., Ablyakimova L.R., Gurtsoy R.A., Semenenko E.V., Povilaityte P.E., Sarvilina I.V. A RARE CASE OF ALECT-2-AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY DAMAGE. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2025;6(2):87-92. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-87-92.

**Corresponding author:** Mikhail M. Batyushin, batyushin\_mm@rostgmu.ru.

## Вступление

Не так давно Benson M.D. и соавт. обнаружили способность к амилоидогенезу у лейкоцитарного хемотаксического фактора 2 (Leukocyte Chemotactic Factor 2 — LECT2), который откладывался в виде фибрилл в почечной ткани 61-летней женщины со светлоклеточным раком почки и нефротическим синдромом [1]. Хотя генетический анализ и не выявил мутации, он показал наличие полиморфного G-аллеля, который кодирует валин в положении 40 в секретируемом белке. Несмотря на то, что концентрация LECT2 в плазме крови у пациентки не оценивалась во время нефрэктомии, но через 2 года было обнаружено, что она ниже референсного уровня.

В литературе есть единичные и редкие описания случаев ALECT2-амилоидоза [2;3]. Преимущественно регистрируется заболевание у взрослых пациентов и, как правило, ограничивается развитием почечного амилоидоза. У пациентов регистрируется нарушение функции почек, различной степени протеинурия и обширные конгофильные отложения амилоидных масс в интерстициальном пространстве и перимезангиально. Семейный анамнез практически всегда не содержит информации о развитии болезни у родственников. Геномные исследования демонстрируют в большинстве случаев отсутствие мутации в гене, кодирующем LECT2, но при этом аллели данного гена были гомозиготны по варианту G. Кроме того, у части больных концентрация LECT2 в плазме крови не повышалась. Описан случай сочетания ALECT2-амилоидоза с IgA-нефропатией, протекающей с высокой протеинурией без эффекта от проводимой глюкокортикоидной терапии [4] и мембранозной нефропатией [5].

Описания касаются преимущественно американцев мексиканского происхождения, есть также единичные описания случаев в монголоидной расовой группе [4;6]. Следует заметить, что в РФ данное клиническое описание случая ALECT2-амилоидоза является первым.

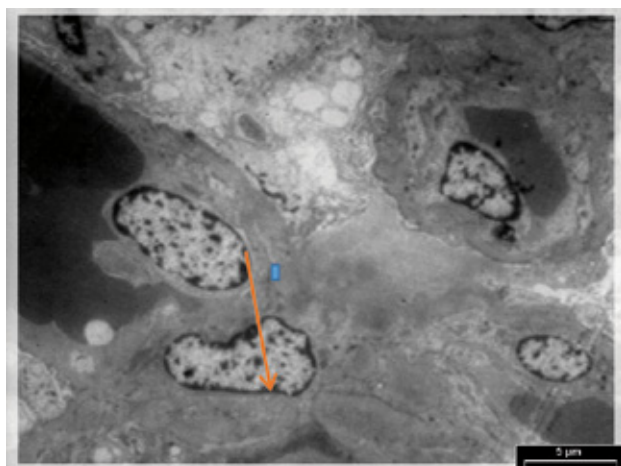
LECT2 является хемокином, опосредующим миграцию нейтрофилов, многофункциональным фактором, участвующим в различных физиологических и патологических процессах. LECT2 связан со многими иммунными процессами посредством его связывания с рецепторами на клеточной поверхности (CD209a, Tie1 и Met) в различных типах клеток [7]. Нарушение процесса свертывания молекул LECT2 приводит к амилоидозу почек, вызывая образование нерастворимых фибрилл. Он также был определён как хондромодулин II (CHM2 или ChM-II) из-за его способности стимулировать синтез протеогли-

кана хондроцитов и роста хряща [8]. LECT2 также идентифицируется как гепатокин. В гепатоцитах он осуществляет регуляцию в аутокринном режиме, но также может секретироваться в кровотока, воздействуя на клетки других тканей паракринным образом.

## Описание клинического случая

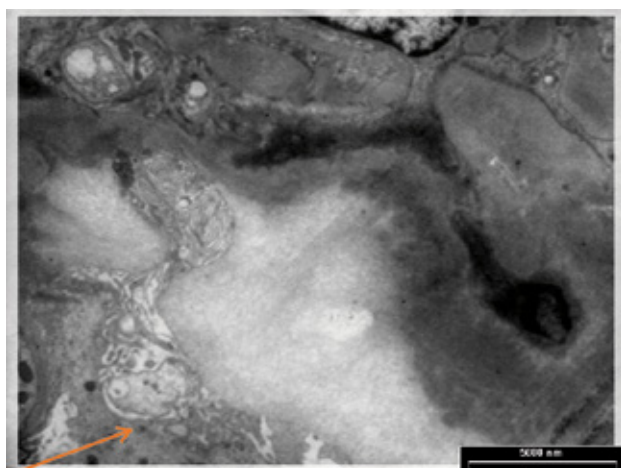
Пациентка Д., 72 года, обратилась за медицинской помощью в декабре 2024 г. с жалобами на выраженную общую слабость, одышку при физической нагрузке, отсутствие аппетита, головокружение, головную боль, синкопальные состояния, отёки нижних конечностей, вокруг глаз, периодически возникающую тошноту и рвоту.

Пациентка болеет артериальной гипертензией около 5 лет, однако в течение последнего месяца не принимает антигипертензивной терапии, так как развилась тенденция к гипотензии. В 2015 г. был диагностирован рак сигмовидной кишки, по поводу которого пациентка проходила комбинированное лечение (резекция опухоли сигмовидной кишки + курсы полихимиотерапии). Периодически проводятся процедуры колоноскопии, признаков рецидива опухоли нет. В ноябре 2024 г. проходила стационарное лечение в терапевтическом отделении по поводу выявленной ИБС, безболевой ишемии миокарда, хронической сердечной недостаточности ХСН 2Б 3 ФК. При обследовании было выявлено повышение креатинина до 122 мкмоль/л, снижение уровня общего белка в крови до 46,4 г/л, альбумина крови — до 22,2 г/л, повышение уровня общего холестерина до 14,2 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности — до 10,7 ммоль/л. В общем анализе мочи определена протеинурия 2 г/л, при этом суточная протеинурия составила 3,74 г/сут. При проведении ультразвукового исследования выявлены мелкие кисты синуса левой почки. При осмотре врачом-нефрологом был констатирован нефротический синдром неуточнённой причины и рекомендовано дообследование, по данным которого выявлены КТ-признаки двустороннего гидроторакса. АТ к PLA2R, свойственные первичной мембранозной нефропатии, были отрицательны, антинуклеарный фактор также отрицательный, уровни С3 и С4 в плазме крови были в пределах нормы. Повышенный уровень креатинина, признаки дислипидемии, гипоальбуминемии и протеинурии в динамике сохранялись. Больной был проведён онкопоиск, продемонстрировавший отсутствие признаков опухолевого роста, рекомендовано выполнение нефробиопсии с целью верификации диагноза. В декабре 2025 г. была выполнена нефробиопсия. Уровень креатинина повысился



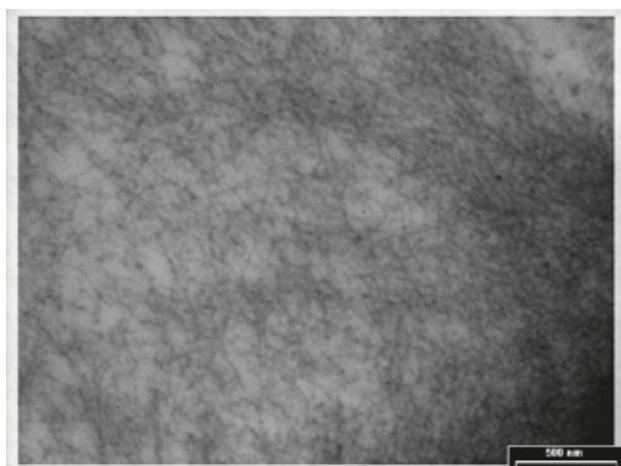
**Рисунок 1. Общий вид, амилоидные массы расположены парамезангиально (электронная микроскопия)**

**Figure 1. General view, amyloid masses are located paramesangially (electron microscopy)**



**Рисунок 2. Стенка капилляра, отложения амилоида (электронная микроскопия)**

**Figure 2. Capillary wall, amyloid deposits (electron microscopy)**



**Рисунок 3. Фибриллы амилоида (электронная микроскопия)**

**Figure 3. Amyloid fibrils (electron microscopy)**

до 154 мкмоль/л, сохранялись низкими значениями общего белка крови (45 г/л), альбумина (23,5 г/л). Протеинурия составляла 1,9–2,26 г/л. Также пациентке выполнен электрофорез белков крови и мочи с иммунофиксацией с целью исключения развития парапротеинемий (по результатам - М-градиент отсутствует), протеомного анализа крови и мочи.

В ходе морфологического исследования биоптата была выявлена картина амилоидоза почек с преимущественным поражением стенок артерий, артериол, а также клубочков. При этом отложение идентифицировались как не принадлежащие к АА-типу и АЛ-типу с помощью иммунофлюоресцентного анализа с применением соответствующих антител.

Результаты нефробиопсии представлены на рис. 1, 2, 3.

При проведении протеомного анализа крови методом масс-спектрометрии была получена следующая картина (табл. 1, рис. 4).

Повышенные уровни фибриллина 1, альфа-цепи фибриногена растворимого рецептора эндотелиального фактора и ряда других белков являются свидетельством неспецифических воспалительно-дистрофических процессов, происходящих в организме пациентки и не указывают на возможный причинный амилоидогенный протеин. Повышение уровня Апо АIV может свидетельствовать о его роли в развитии амилоидоза, однако следует помнить о том, что его повышение в крови при вторичной дислипидемии на фоне нефротического синдрома является характерным проявлением расстройств липидного обмена у данного профиля пациентов. Также исключает его роль в амилоидогенезе и его отсутствие в повышенной концентрации в моче больной при проведении протеомного анализа (табл. 2, рис. 5).

Повышение уровня лизоцима, тяжелой цепи ингибитора интер- $\alpha$ -трипсина А $\alpha$ , цепи фибриногена, афаминина и аквапорина-1 является свидетельством повреждения почечных структур, расположенных как в клубочке, так и в зоне канальцевого эпителия и интерстиция. Однако повышение уровня лейкоцитарного хематоксического фактора 2 свидетельствует о его отношении к амилоидогенезу. При этом в описанных в литературе случаях, как правило, не наблюдалось повышения его уровня в плазме крови. Таким образом, амилоидоз с поражением почек обусловлен у пациентки LECT2 и идентифицирован как ALECT2-амилоидоз.

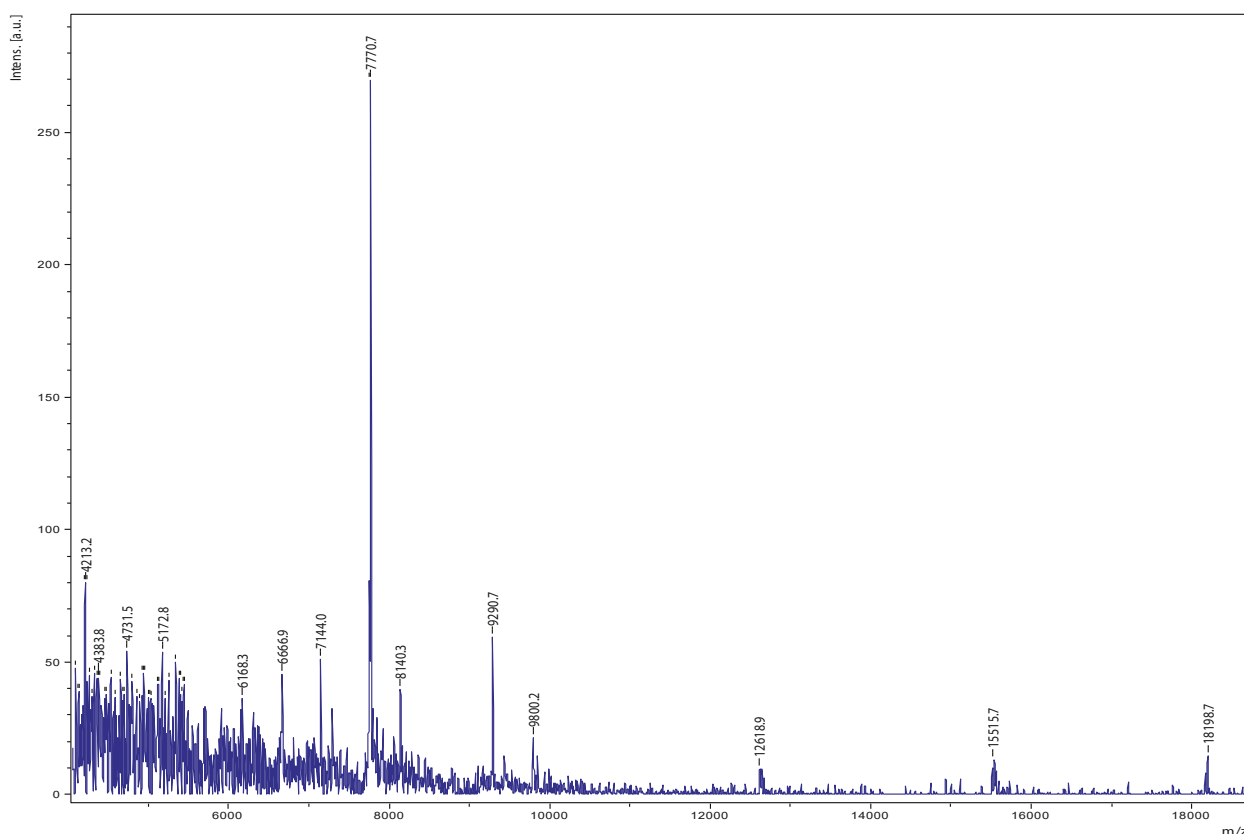
К сожалению, нет понимания эффективной терапии данной формы амилоидоза. Поскольку LECT2 относится к категории провоспалительных хемокинов, нами была предпринята попытка терапии больной с применением преднизона.

Таблица / Table 1

**Спектр обнаруженных белков в сыворотке крови**

*Spectrum of detected proteins in blood serum*

| № | Название белка                                                        | Молекулярная масса | pI  | Вероятность |
|---|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|-----|-------------|
| 1 | Фибриллин 1                                                           | 23 266             | 8.4 | p<0,05      |
| 2 | Растворимая форма рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста | 77425              | 6.2 | p<0,05      |
| 3 | Аполипопротеин AIV                                                    | 45 399             | 5.2 | p<0,05      |
| 4 | Альфа-цепь фибриногена                                                | 53 440             | 5.8 | p<0,05      |
| 5 | Гликопротеин тромбоцитов 4                                            | 88 000             | 6.9 | p<0,05      |
| 6 | Трансформирующий фактор роста бета 1                                  | 12 000             | 8.4 | p<0,05      |
| 7 | Коллаген 1 типа альфа-2                                               | 127 390            | 9.4 | p<0,05      |
| 8 | Альфа 1 антитрипсин                                                   | 52 000             | 5.1 | p<0,05      |



**Рисунок 4. Фрагмент масс-спектрограммы биообразца (сыворотка крови)**  
**Figure 4. Fragment of a mass spectrogram of a biological sample (blood serum)**

лона в дозе 15 мг/сут. и колхицина в дозе 0,5 мг/сут., также проводилась симптоматическая терапия (инфузии альбумина, мочегонная терапия, антикоагулянты). По истечении месяца терапии отмечается отсутствие положительной динамики в отношении уровня протеинурии, сохраняется гипоальбуминемия, повышен

уровень креатинина крови. Стал менее заметен отёчный синдром благодаря диуретической терапии. В перспективе планируется осуществить верификацию амилоидного белка в биоптате с помощью анти-LECT2-иммунофлуоресценции, однако в настоящее время данный вид анализа не доступен в РФ.

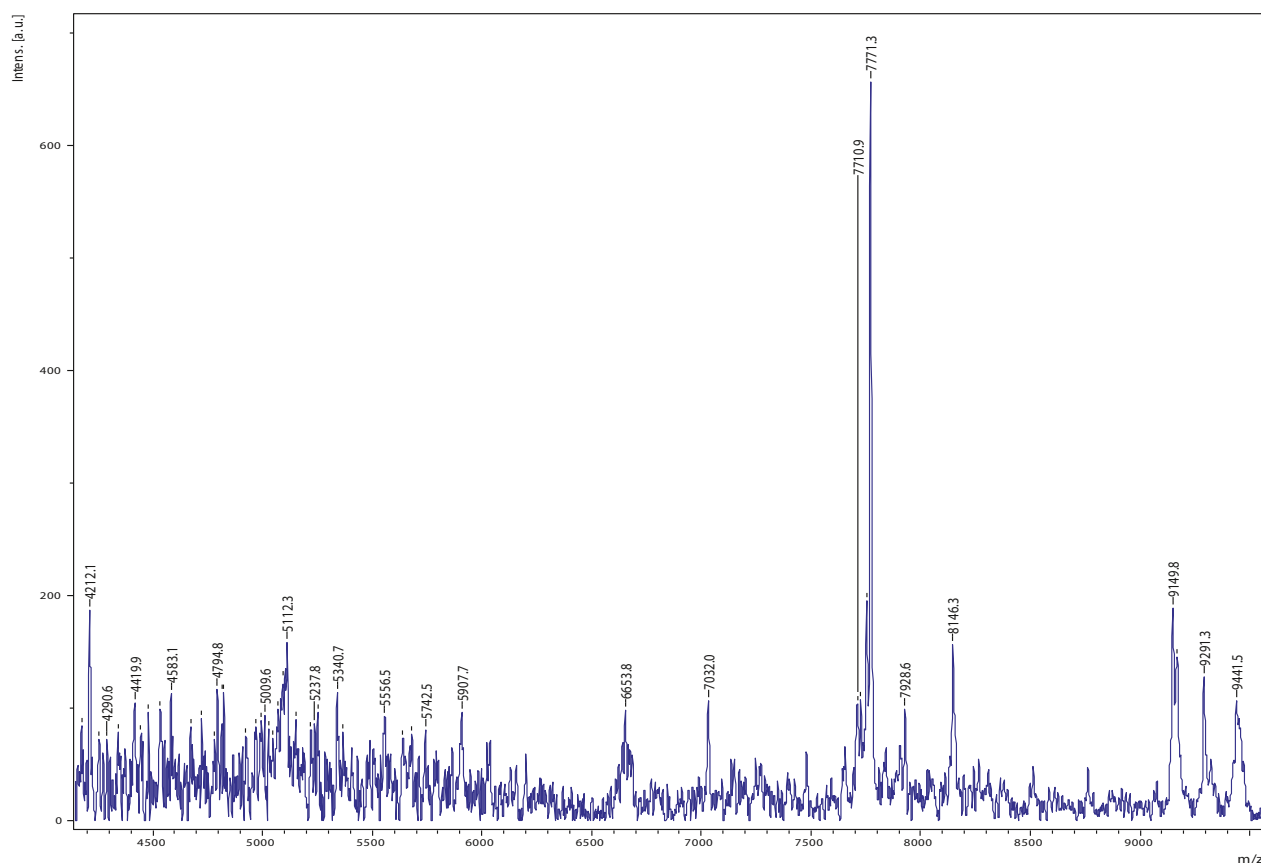


Рисунок 5. Фрагмент масс-спектрограммы биообразца (моча)  
Figure 5. Fragment of a mass spectrogram of a biological sample (urine)

Таблица / Table 2

**Спектр обнаруженных белков в моче**  
*Spectrum of detected proteins in urine*

| № | Название белка                           | Молекулярная масса, Да | pI   | Вероятность |
|---|------------------------------------------|------------------------|------|-------------|
| 1 | Лейкоцитарный хематоксический фактор 2   | 16 390                 | 5,6  | p<0,05      |
| 2 | Лизоцим                                  | 234 31                 | 11,3 | p<0,05      |
| 3 | Тяжелая цепь ингибитора интер-α-трипсина | 103 357                | 6,8  | p<0,05      |
| 4 | Аα цепь фибриногена                      | 94 973                 | 5,8  | p<0,05      |
| 5 | Афамин                                   | 69 069                 | 4,5  | p<0,05      |
| 6 | Аквапорин-1                              | 28 526                 | 6,9  | p<0,05      |

**Заключение**

Нами представлен клинический случай АЛЕКТ2-амилоидоза с поражением почек и развитием нефротического синдрома. Заболевание было верифицировано с применением пункционной нефробиопсии и протеомного анализа крови и мочи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluve-Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int.* 2008;74(2):218-222. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.152>
2. Larsen CP, Walker PD, Weiss DT, Solomon A. Prevalence and morphology of leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloid in renal biopsies. *Kidney Int.* 2010;77(9):816-819. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.9>
3. Murphy CL, Wang S, Kestler D, Larsen C, Benson D, Weiss DT, Solomon A. Leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2)-associated renal amyloidosis: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(6):1100-1107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.013>
4. Xu H, Jia Y, Wang X, Wang H, Yu J, Hao W. Renal amyloidogenic leukocyte chemotactic factor 2 combined with IgA nephropathy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(29):e29638. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029638>  
Xu J, Wang X, Weng Q, Feng X, Pan X. First case report of PLA2R-related monotypic (IgG-κ positive) membranous nephropathy concurrent with leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):283. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03331-x>
5. Wang Y, Wang SX, Zhang YK. [Leukocyte chemotactic factor 2 associated renal amyloidosis: one case report]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015;47(2):349-351. (In Chinese). PMID: 25882959.
6. Zhu MH, Liu YJ, Li CY, Tao F, Yang GJ, Chen J. The emerging roles of leukocyte cell-derived chemotaxin-2 in immune diseases: From mechanisms to therapeutic potential. *Front Immunol.* 2023;14:1158083. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158083>
7. Hiraki Y, Inoue H, Kondo J, Kamazono A, Yoshitake Y, Shukunami C, Suzuki F. A novel growth-promoting factor derived from fetal bovine cartilage, chondromodulin II. Purification and amino acid sequence. *J Biol Chem.* 1996;271(37):22657-22662. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.37.22657>

#### Информация об авторах

**Батюшин Михаил Михайлович**, проф., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>, [batjushin-m@rambler.ru](mailto:batjushin-m@rambler.ru)

**Аблякимова Лера Рустемовна**, врач-нефролог ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»» г. Ростова-на-Дону, Батайск, Россия, [l.ablyalimova00@mail.ru](mailto:l.ablyalimova00@mail.ru)

**Гурцкой Роман Александрович**, проф., д.м.н., руководитель Дорожного центра урологии, нефрологии и андрологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»» г. Ростова-на-Дону, Батайск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0412-1726>, [roin.70@mail.ru](mailto:roin.70@mail.ru)

**Семенов Екатерина Владимировна**, врач-терапевт-пульмонолог высшей категории, заведующая терапевтическим отделением, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»» г. Ростова-на-Дону, Батайск, Россия, [Katerinas\\_1304@mail.ru](mailto:Katerinas_1304@mail.ru)

**Повилайтте Патриция Эдмундовна**, к.б.н., заведующая лабораторией электронной микроскопии, ГБУ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», лаборатория электронной микроскопии, Ростов-на-Дону, Россия, [rovpe@yandex.ru](mailto:rovpe@yandex.ru)

**Сарвилина Ирина Владиславовна**, проф., д.м.н., директор МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>, [isarvilina@mail.ru](mailto:isarvilina@mail.ru)

#### Information about the authors

**Mikhail M. Batiushin**, Professor, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>, [batjushin-m@rambler.ru](mailto:batjushin-m@rambler.ru)

**Lera R. Ablyakimova**, nephrologist, "RZhD-Medicine" Clinical Hospital of Rostov-on-Don, Bataysk, Russia, [l.ablyalimova00@mail.ru](mailto:l.ablyalimova00@mail.ru)

**Roman A. Gurtsoy**, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of the Road Center of Urology, Nephrology and Andrology, "RZhD-Medicine" Clinical Hospital of Rostov-on-Don, Bataysk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0412-1726>, [roin.70@mail.ru](mailto:roin.70@mail.ru)

**Ekaterina V. Semenenko**, pulmonologist of the highest category, head of the therapeutic department, "RZhD-Medicine" Clinical Hospital of Rostov-on-Don, Bataysk, Russia, [Katerinas\\_1304@mail.ru](mailto:Katerinas_1304@mail.ru)

**Patricia E. Povilaite**, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Laboratory of Electron Microscopy, Pathological Anatomy Bureau, Electron Microscopy Laboratory, Rostov-on-Don, Russia, [povpe@yandex.ru](mailto:povpe@yandex.ru)

**Irina V. Sarvilina**, Professor, Dr. Sci. (Med.), Director of the MC "Novomedicina", Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>, [isarvilina@mail.ru](mailto:isarvilina@mail.ru)

Получено / Received: 12.02.2025

Принято к печати / Accepted: 23.02.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-93-100

## МИОТОНИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ 2 ТИПА: ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Н.А. Фомина-Чертоусова, А.М. Ашибоква, Е.С. Пивачева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Миотоническая дистрофия 2 типа — это аутосомно-доминантное нейромышечное заболевание, характеризующееся медленно прогрессирующей мышечной слабостью и затруднением расслабления мышц после сокращения (миотония). Заболевание значительно влияет на психологическое состояние, экономическое положение и общее качество жизни пациентов. Рассмотрены два клинических случая миотонической дистрофии 2 типа. Отмечено, что основным симптомом, снижающим качество жизни, является миалгия.

**Ключевые слова:** миотоническая дистрофия 2 типа, ген ZNF9, ген CNBP, белок цинкового пальца 9, CCTG-повторы, миотонический феномен.

**Для цитирования:** Фомина-Чертоусова Н.А., Ашибоква А.М., Пивачева Е.С. Миотоническая дистрофия 2 типа: теории патогенеза и клинико-диагностические критерии (описание двух клинических случаев). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):93-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-93-100.

**Контактное лицо:** Аурика Муратдинова Ашибоква, aurika.study@mail.ru.

## MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 2: THEORIES OF PATHOGENESIS AND CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA (DESCRIPTION OF TWO CLINICAL CASES)

N.A. Fomina-Chertousova, A.M. Ashibokova, E.S. Pivacheva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Myotonic dystrophy type 2 is an autosomal dominant neuromuscular disease characterised by slowly progressive muscle weakness and difficulty in muscle relaxation after contraction (myotonia). The disease has a significant impact on the psychological well-being, economic status and overall quality of life of patients. Two clinical cases of myotonic dystrophy type 2 are considered. It is noted that myalgia is the main symptom reducing the quality of life.

**Keywords:** Myotonic dystrophy type 2, ZNF9 gene, CNBP gene, zinc finger protein 9, CCTG repeats, myotonic phenomenon.

**For citation:** Fomina-Chertousova N.A., Ashibokova A.M., Pivacheva E.S. Myotonic dystrophy type 2: theories of pathogenesis and clinical diagnostic criteria (description of two clinical cases). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):93-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-93-100.

**Corresponding author:** Aurika M. Ashibokova, aurika.study@mail.ru.

### Введение

Миотоническая дистрофия второго типа (МД2) — это мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся широким спектром клинических симптомов, включающих миотонический синдром, мышечную дегенерацию, миалгию, катаракту, нарушения сердечной проводимости, инсулинорезистентность и другие эндокринные дисфункции [1].

Глобальная распространённость миотонической дистрофии оценивается в 9,99 случаев на 100 000 населения, при этом распространён-

ность МД1 и МД2 составляет 9,27 и 2,29 случаев на 100 000 соответственно [2]. Согласно данным Национального реестра миотонической дистрофии США, соотношение МД2 к МД1 составляет примерно 1:5 [3]. Однако большая часть пациентов с МД2 остаётся без установленного диагноза [4].

В России МД2 встречается примерно в пять раз реже, чем МД1. Соотношение может варьироваться в зависимости от региона. Например, в Якутии МД1 диагностируется значительно чаще, составляя подавляющее большинство случаев МД [5].

Таблица / Table 1

# **Молекулярно-генетические основы миотонической дистрофии 1 типа и миотонической дистрофии 2 типа**

## ***Molecular genetic basis of myotonic dystrophy type 1 and myotonic dystrophy type 2***

|                                            | МД1                     | МД2                            |
|--------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Расположение хромосом                      | 19q13.3                 | 3q21.3                         |
| Тип наследования                           | Аутосомно - доминантный | Аутосомно - доминантный        |
| Ген-виновник                               | DMPK                    | CNBP (ранее называвшийся ZNF9) |
| Повторяющийся мотив                        | CTG                     | CCTG                           |
| Локализация повторного расширения          | 3'UTR                   | Инtron 1                       |
| Нормальный размер повтора                  | <37                     | <26–30                         |
| Размер и диапазон патологических повторов  | От 50 до 4000           | от 75 до 11 000                |
| Корреляция фенотипа с количеством повторов | +                       | -                              |
| Антиципация                                | +                       | -                              |
| Тяжелая врожденная / детская форма         | +                       | -                              |

**Примечание:** DMPK (Dystrophia Myotonica Protein Kinase) — миотонинпротеинкиназа, CTG — цитозин-тимин-гуанин, 3'UTR (3'-untranslated region) — 3'-нетранслируемая область, антиципация — тенденция к проявлению симптомов заболевания в более раннем возрасте и усиление его тяжести у потомков (носителей мутации).

МД2 наиболее распространена в странах Европы. В Италии частота встречаемости составляет 1 на 100 000 жителей [6], в то время как в Финляндии 55 из 100 000 жителей являются носителями мутации МД2 [7]. На данный момент были идентифицированы только отдельные представители неевропейского происхождения (Афганистан, Марокко, Япония) [8].

Генетической основой МД2 является нестабильный повтор нуклеотидов цитозин-цитозин-тимин-гуанин (CCTG) на хромосоме 3q21 в первом интроне гена клеточного белка, связывающего нуклеиновые кислоты (CNBP), ранее известного как белок цинкового пальца 9 (ZNF9). В норме количество повторов — менее 30, при МД2 — от 75 до 11 000 повторов. Было зарегистрировано несколько случаев МД2 с менее чем 75 повторами, что позволяет предположить, что у пациентов с 25–75 повторами CCTG может наблюдаться неполная пенетрантность [9].

Тетрануклеотидный CCTG-повтор при миотонической дистрофии 2-го типа является частью сложного мотива (TG)<sub>n</sub> (TCTG)<sub>n</sub> (CCTG)<sub>n</sub>. Причина нестабильного расширения неизвестна. Размер повтора CCTG, по-видимому, увеличивается со временем у одного и того же человека [4].

В отличие от МД1, при МД2 потомство имеет более короткие экспансии по сравнению с их родителями, а количество повторов не коррелирует с возрастом и тяжестью на момент начала заболевания (феномен «обратной антиципации» — число повторов уменьшается при передаче патогенного варианта следующему поколению).

Пенетрантность зависит от возраста и со временем достигает 100%. При МД2 не существует врожденной формы или формы, начинающейся в детском возрасте, даже при очень большом количестве повторов CCTG. Это указывает на то, что в развитии миотонических дистрофий, помимо количества повторов, играют роль и другие факторы [10].

В течение жизни у одного индивидуума может увеличиваться количество CCTG-повторов вследствие соматического мозаицизма. Из-за гонадного мозаицизма в пределах одной родословной может варьировать размер экспансии CCTG-повторов.

К патогенетическим механизмам развития МД2 относят следующие теории:

1. Образование ядерных включений и дефекты альтернативного сплайсинга: цитозин-урацил-гуанин (CUG) / цитозин-цитозин-урацил-гуанин (CCUG) — содержащие РНК образуют рибонуклеарные очаги, которые изолируют и разрушают ядерные факторы, необходимые для надлежащего развития и функционирования мышц, включая те, которые участвуют в регуляции альтернативного сплайсинга.

Альтернативный сплайсинг — это регуляторный механизм экспрессии генов, позволяющий получать более одной уникальной матричной РНК (мРНК) из одного гена. Регуляция сплайсинга в скелетных мышцах имеет решающее значение для нормального миогенеза и адаптации к изменениям метаболических и функциональных потребностей [10].

Таблица / Table 2

**Предполагаемая роль микроРНК в клинике миотонической дистрофии 2 типа***Possible role of microRNAs in the clinic of myotonic dystrophy type 2*

| микроРНК                     | Предполагаемая роль                              |
|------------------------------|--------------------------------------------------|
| miR-34a-5p; -34b-3p; -34c-5p | Атрофия и гипертрофия миофибрилл скелетных мышц  |
| miR-146b-5p                  | Атрофия и гипертрофия миофибрилл скелетных мышц  |
| miR-208a                     | Атрофия и гипертрофия миофибрилл сердечной мышцы |

**Примечание:** приставка «miR» отделяется дефисом, за которым следует номер, обозначающий порядок наименования. «miR» обозначает зрелую форму. К названию miR с последовательностями, отличающимися на 1 или 2 нуклеотида, добавляются дополнительную строчную букву.

Расширенный (CCUG)n-участок РНК образует «шпильку», несовершенную двухцепочечную структуру, что приводит к нарушению регуляции РНК-связывающего белка, Muscleblind Like Splicing Regulator 1 (MBNL1), который является одним из регуляторов альтернативного сплайсинга различных генов. Очаги, содержащие MBNL1 в клетках больных, секвестрируют малые ядерные рибонуклеопротеины (мяРНП) и гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды (гяРНП), факторы сплайсинга, участвующие на ранних стадиях процессинга транскриптов. Это приводит к аномальной экспрессии эмбриональных изоформ во взрослых тканях (неадекватных для конкретной ткани или стадии развития) [4].

2. RAN-трансляция (repeat associated non-AUG translation, не-AUG (аденин-урацил-гуанин) повтор-зависимая трансляция).

AUG — это старт-кодон. Т. Зу и соавт. [11] описали новый вид AUG-независимой трансляции, характерной для генов, содержащих несколько нуклеотидов. RAN-трансляция — это трансляция проходит через экспансию повторов во всех рамках считывания, что приводит к образованию потенциально токсичных гомополимерных белков.

Экспансия CCTG-повторов приводит к продукции одних и тех же тетрапептидных повторов в трёх рамках считывания: лейцин-пролин-аланин-цистеин (LPAC) и глутамин-аланин-глицин-аргинин (QAGR) Но С-концевые области в каждой рамке считывания различаются, что приводит к экспрессии шести уникальных белков. [12]. Белки LPAC и QAGR (токсичные для клеток ЦНС) накапливаются в мозге пациентов с МД2, при этом LPAC в основном обнаруживается в сером веществе, а QAGR - в белом веществе мозга [13].

3. Нарушение регуляции микроРНК.

МикроРНК (miR) — это небольшие некодирующие РНК, которые модулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, а также

способствуют деградации, дестабилизации или блокированию трансляции мессенджерной РНК при участии дополнительных белковых факторов, образуя комплекс РНК-индуцированного сайленсинга (подавление экспрессии генов) [10].

4. Нарушение регуляции кольцевых РНК (circRNAs).

Кольцевые РНК (circRNAs) — это большой класс эндогенных некодирующих и стабильных РНК. В исследовании Czubak и соавт. повышенные уровни кольцевых РНК коррелировали с тяжестью мышечного фенотипа пациентов [14].

Поскольку кольцевые РНК обладают высокой устойчивостью к экзонуклеазам и могут быть получены из сыворотки или плазмы, они потенциально могут быть полезными биомаркерами заболевания [10].

5. Гаплонедостаточность клеточного белка, связывающего нуклеиновые кислоты (CNBP) / белка цинкового пальца 9 (ZNF9):

Гаплонедостаточность — это состояние, возникающее, когда для нормального фенотипа требуется белковый продукт обеих аллелей, а снижение функции гена на 50% приводит к аномальному фенотипу (+/-).

В исследовании Wei Chen и соавт. охарактеризованы мыши ZNF9+/- со значительно сниженной экспрессией ZNF9, у которых выявлен фенотип, отражающий многие аспекты миотонической дистрофии 2 типа, включая гистологические изменения в мышцах, миотонический феномен и нарушения сердечной проводимости, зафиксированные с помощью электромиографии и электрокардиографии соответственно. Полученные данные подтверждают вклад гаплонедостаточности ZNF9 в развитие фенотипа миотонической дистрофии у мышей ZNF9+/- [15].

6. Мутации генов CLCN1 ((Chloride Channel 1, Skeletal Muscle) — ген белка мышечных хлорных каналов), SCN4A ((Sodium Channel, Voltage-Gated, Type IV, Alpha Subunit) — ген белка α - субъеди-

ницы натриевого канала) как модифицирующие факторы:

Мутации в генах *CLCN1* и *SCN4A* связаны с недистрофическими миотоническими миопатиями (каналопатиями скелетных мышц); однако исследования этих генов в сериях наблюдений пациентов с МД2 из Германии и Италии предположили их возможную роль в развитии или тяжести миотонии и/или миалгии у некоторых пациентов с МД2 [16, 17, 18]. Сосуществующие мутации в генах *CLCN1* и *SCN4A*, по-видимому, усиливают миотонию и / или миалгию у пациентов с МД2 [10].

Миотоническая дистрофия 2 типа дебютирует в 20–50 лет. Женский пол и поздний дебют заболевания являются неблагоприятными прогностическими факторами [19].

Ранняя катаракта зачастую предшествует основным симптомам МД2 [20].

Клинически МД2 проявляется миопатическим синдромом, миотоническим феноменом и прогрессирующей атрофией мышц [1].

Одним из ключевых признаков миопатического синдрома является поражение мышц проксимальных отделов нижних конечностей [4], в некоторых случаях может наблюдаться лёгкая слабость проксимальных мышц верхних конечностей [8]. Часто отмечается слабость сгибателей шеи. Возможна гипертрофия икроножных мышц. Пациентами отмечается лёгкая дисфагия, не приводящая к потере веса, аспирационной пневмонии. Вовлечение мимических мышц для нехарактерно [4].

Миотонический феномен обычно предшествует миопатии, но может быть лёгким, и многие больные обращаются к врачу лишь с появлением слабости [8].

Миалгия зачастую является ведущей жалобой, она не имеет постоянной связи с физической нагрузкой или тяжестью миотонии, обычно локализуется в конечностях, пояснице и мышцах шеи, колеблется по интенсивности, может длиться от нескольких дней до нескольких недель [4, 21]. У многих пациентов изначально ошибочно может быть диагностирована фибромиалгия [8, 10].

Диастолическая дисфункция встречается достаточно часто, а субклиническое повреждение миокарда выявляется уже при сохраненной фракции выброса левого желудочка [4].

Проблемы с дыханием, вызванные слабостью мышц диафрагмы, брюшных и межреберных мышц, и миотонией этих мышц, отмечаются редко [22].

К когнитивным симптомам относятся зрительно-пространственные нарушения, нарушения памяти, медленно прогрессирующее снижение концентрации внимания [4, 9].

В исследовании М. Minnerop и соавт. [23] у пациентов с миотонической дистрофией 2 типа выявлено уменьшение объёма как белого, так и серого вещества в срединных структурах мозга. Белое вещество преимущественно уменьшилось в мозолистом теле, тогда как серое вещество подверглось атрофии в стволе мозга, а также в прилегающих областях таламуса и субталамуса.

Офтальмологические симптомы: ранняя катаракта, двусторонний птоз, неполное смыкание век. При инструментальном обследовании иногда выявляют патологические изменения сетчатки и повышение внутриглазного давления [22].

Нейросенсорная тугоухость — частый симптом у пациентов с МД2 [24].

Гастроинтестинальные проявления: запоры, диарея, метеоризм, слюнотечение, рефлюкс, боли в животе [21, 22].

Воздействие МД2 как на гладкую, так и на поперечно-полосатую мускулатуру может осложнить беременность и роды, а также усилить миотонический феномен [4, 22].

Другие проявления, такие как повышенное потоотделение, гипогонадизм, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, гипотиреоз, синдром беспокойных ног, чрезмерная дневная сонливость, обструктивное апноэ во сне также могут возникать и усугубляться с течением времени [4, 10, 21, 22, 25].

Диагностика основана на выявлении экспансии тетра nukлеотидных CСТG-повторов в гене *CNBP (ZNF9)* с помощью методов ПЦР-тройных повторов и фрагментного анализа.

Обязательные диагностические критерии:

- аутосомно-доминантный тип наследования;
- проксимальная мышечная слабость, преимущественно в бедрах;
- миотонические разряды, регистрируемые с помощью игольчатой электромиографии (ЭМГ);
- катаракта;
- нормальный размер СТG-повтора в гене *DMPK* [26].

Более практичный метод диагностики — гибридационная диагностика *in situ* ядерных скоплений CCUG-содержащей РНК в биоптатах мышц с использованием специфических зондов. А поскольку MBNL1 секвестрируется очагами мутантной РНК, можно визуализировать ядерное накопление MBNL1 с помощью иммунофлуоресценции на срезах мышц. Накопление MBNL1 — гистопатологический маркер миотонических дистрофий, однако этот метод не позволяет дифференцировать миотоническую дистрофию 1 типа от 2 типа.

Таблица / Table 3

## Дифференциальная диагностика МД1 и МД2

## Differential diagnosis MD1 and MD2

| Признак                           | МД1                                                      | МД2                                             |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>I. Мышечные симптомы:</b>      |                                                          |                                                 |
| <b>1. Слабость</b>                |                                                          |                                                 |
| Мышцы конечностей                 | Преимущественно дистальные отделы                        | Преимущественно проксимальные отделы            |
| Мимическая мускулатура            | Вовлечена                                                | Редко                                           |
| Миалгия                           | Отсутствует или выражена слабо                           | Значительно выражена                            |
| <b>2. Миотонический феномен</b>   |                                                          |                                                 |
| Клиническая картина               | Дебют во взрослом возрасте                               | Присутствует менее чем у 50%                    |
| ЭМГ                               | +                                                        | + / –                                           |
| <b>3. Результаты биопсии мышц</b> |                                                          |                                                 |
| Атрофия волокон                   | Тип 1                                                    | Тип 2                                           |
| Ядерное образование               | Только на поздней стадии                                 | На ранней стадии, до появления слабости         |
| Внутренние ядра                   | Массивное поражение дистальных мышц                      | Вариабельность, в основном в волокнах 2-го типа |
| Саркоплазматические образования   | Часто выявляется в мышцах дистальных отделов конечностей | Очень редко                                     |
| Кольцевые волокна                 | Частые                                                   | Могут встречаться                               |
| <b>II. Системные особенности:</b> |                                                          |                                                 |
| Катаракта                         | +                                                        | +                                               |
| Облысение                         | +                                                        | Крайне редко                                    |
| Нарушения сердечного ритма        | +                                                        | + / –                                           |
| Гипогонадизм                      | +                                                        | +                                               |
| Нарушение сна                     | +                                                        | Нечасто                                         |
| Снижение когнитивных функций      | Часто                                                    | Неочевидно                                      |
| Сахарный диабет                   | Встречается эпизодически                                 | Нечасто                                         |
| Ожидаемая продолжительность жизни | Снижена                                                  | Нормальная                                      |

МРТ мышц: на начальных этапах развития МД2 выявляются изменения в передней группе мышц бедра (при относительной сохранности прямой мышцы бедра) [4].

Дифференциальная диагностика миотонической дистрофии 1 и 2 типов представлена в таблице 3.

## Описание клинического случая №1

Пациент П., 1998 г. р. (26 лет), с 2023 г. наблюдается в Неврологическом центре клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. При поступлении предъявлял жалобы на невозможность расслабить мышцы кистей рук после их активного сокращения.

**Анамнез заболевания:** дебют заболевания в 20 лет (в 2018 г.), когда впервые заметил замедленное расслабление мышц кистей, невозможность быстро разжать крепко сжатый кулак.

**Наследственный анамнез:** неотягощён.

При оценке неврологического статуса выяв-

лен миотонический феномен в дистальных отделах верхних конечностей. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей D=S, высокие с расширением рефлексогенных зон. Патологические стопные знаки отсутствуют с двух сторон.

Исследование содержания общей креатининфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови выявило повышение КФК до 304 Ед/л (при норме до 195 Ед/л).

Проведено медико-генетическое тестирование на наличие мутации в гене DMPK (ген миотонинпротеинкиназы), выявившее нормальное число CTG-повторов ( $5 \pm 1$ ;  $20 \pm 1$ ).

Одновременно с этим проведено медико-генетическое тестирование на наличие мутации в гене CNBP (ZNF9). В результате исследования в гене CNBP (ZNF9) на одном аллеле выявлено увеличенное количество нуклеотидов комплекса (TG)n(TCTG)n(CCTG)n ( $>372$ ), на втором аллеле — нормальное число нуклеотидов комплекса (TG)n(TCTG)n(CCTG)n (138). Таким образом, по-

лученный результат подтверждает миотоническую дистрофию 2 типа у пациента П.

**Заключительный клинический диагноз:** Миотоническая дистрофия 2 типа, ДНК-подтверждённая форма (увеличение числа CCTG-повторов в 1 интроне гена ZNF9). МКБ-10: G71.1.

### Описание клинического случая №2

Пациент Б., 1996 г. р. (28 лет), с 2024 г. наблюдается в Неврологическом центре клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. При поступлении предъявлял жалобы на ноющие боли и скованность в мышцах верхних и нижних конечностей, туловища, ежедневные частые болезненные спазмы в мышца, провоцируемые минимальными физическими нагрузками (при выполнении простых бытовых действий (при письме, откручивании крышки на бутылке), провоцируемые холодом, слабость в мышцах конечностей, снижение зрения вдаль.

**Анамнез заболевания:** дебют заболевания в 21 лет (в 2017 г.), когда впервые появились жалобы на ноющие боли и болезненные спазмы в мышцах, провоцируемые физической нагрузкой.

**Наследственный анамнез:** мать и сестра больного страдают ранней формой катаракты.

При оценке неврологического статуса выявлено, что тонус мышц в норме. Слабость разгибателей стоп (не может стоять на пятках). Сухожильные рефлексы верхних и нижних конечностей живые, равные. Патологические рефлексы отрицательные. Определяются миотонические феномены: «разминки», «спазма мышц» — судороги икроножных мышц; миотоническая реакция с тенара. Положительный симптом «валика» и «ролика» при молоточковой перкуссии, феномен «вработывания». Дистальный гипергидроз. Фиксирован на болезненных ощущениях.

Исследование содержания общей креатининфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови (2019 г.) выявило повышение КФК до 6780 Ед/л (при норме до 190 Ед/л). В 2023 г. содержание общей КФК в сыворотке крови — 535,7 Ед/л; лактатдегидрогеназы — 408,7 Ме/г. В 2024 г. содержание общей КФК в сыворотке крови — 318 Ед/л.

ЭНМГ от 10.04.2023 г. б/н (ФГКУ «439 ВГ» МО РФ): игольчатым электродом исследованы передняя большеберцовая и четырёхглавая мышцы справа. В покое выявлена текущая спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций (ПФ), комплексных разрядов высокой частоты (КРВЧ). Параметры потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) изменены по миогенному типу. Электрофизиологические данные указывают на текущий первично-мышечный процесс.

Гистологическое исследование от 25.05.2023 г. б/н (ФГКУ «439 ВГ» МО РФ): результат макро-

два белесовато-бурых фрагмента размерами 0,6×0,5×0,3 см и 1,0×0,6×0,2 см. Микро: материал представлен фрагментами мышечной ткани с участками фиброзной, в последней большое количество кровеносных сосудов. Мышечная ткань с умеренно выраженными дистрофическими изменениями, гипертрофией мышечных волокон. Отмечаются единичные мелкие участки с атрофией единичных мышечных волокон. Слабовыраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, в одном срезе мелкоочаговая умеренно выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Ишемическое повреждение мышечных волокон около 20%.

Проведено медико-генетическое тестирование на наличие мутации в гене CNBP (ZNF9) от 03.06.2023 г.: >372 нуклеотидов комплекса (TG)n(TCTG)n(CCTG)n на первой аллели обнаружен патологический генотип; 142 нуклеотида комплекса (TG)n(TCTG)n(CCTG)n на второй аллели — норма. Таким образом, полученный результат подтверждает наличие миотонической дистрофии 2 типа у пациента Б.

Матери и сестре больного, страдающим ранней формой катаракты, проведено медико-генетическое тестирование на наличие мутации в гене CNBP (ZNF9), выявившее нормальное количество CCTG-повторов у обеих.

**Заключительный клинический диагноз:** Миотоническая дистрофия 2 типа (ген CNBP) с выраженным миалгическим синдромом, крампии, выраженным миотоническим синдромом в дистальных отделах рук и ног, слабостью разгибателей стоп. МКБ-10: G71.1.

### Заключение

Дебют МД у обследованных нами больных укладывается в третью десятилетие.

У обследованных больных наследственный анамнез не был отягощён по миотоническому или миалгическому синдромам, однако отмечалась отягощённость по ранней катаракте.

В лабораторном исследовании отмечено незначительное повышение содержания общей КФК в сыворотке крови (до 300-350 Ед/л), но в то же время при физической нагрузке возможно неадекватное повышение её содержания до высоких значений.

Наличие миалгии в клиническом симптомо-комплексе МД2 является более инвалидизирующим фактором, чем миотонический и миопатический синдромы.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

- Marzullo M, Coni S, De Simone A, Canettieri G, Ciapponi L. Modeling Myotonic Dystrophy Type 2 Using *Drosophila melanogaster*. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14182. <https://doi.org/10.3390/ijms241814182>
- Liao Q, Zhang Y, He J, Huang K. Global Prevalence of Myotonic Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2022;56(3):163-173. <https://doi.org/10.1159/000524734>
- Hilbert JE, Kissel JT, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, Sanders DB, et al. If you build a rare disease registry, will they enroll and will they use it? Methods and data from the National Registry of Myotonic Dystrophy (DM) and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). *Contemp Clin Trials*. 2012;33(2):302-311. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2011.11.016>
- Meola G. Myotonic dystrophy type 2: the 2020 update. *Acta Myol*. 2020;39(4):222-234. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-026>
- Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л., Руденская Г.Е., Поляков А.В. Миотонические дистрофии 1 и 2 типа: 15-летний опыт ДНК-диагностики в ФГБНУ МГНЦ ФАНО России. *Медицинская генетика*. 2018;17(12):44-51. Zabnenkova V.V., Galeeva N.M., Chukhrova A.L., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. Myotonic dystrophies 1 and 2: fifteen years of experience of DNA diagnostics at FSBI RCMG. *Medical Genetics*. 2018;17(12):44-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.12.44-51>
- Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, Campbell C, Cossette L, Jimenez-Moreno AC, et al. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):155. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):199. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0889-0>
- Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S, Hackman P, Baggerly KA, Angelini C, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(7):776-782. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.23>
- Руденская Г.Е., Поляков А.В. Миотоническая дистрофия 2-го типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):55-60. Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. Myotonic dystrophy type 2. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012;6(2):55-60. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17789116 EDN: NMJDIX
- Peric S, Rakocevic-Stojanovic V, Meola G. Cerebral involvement and related aspects in myotonic dystrophy type 2. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(8):681-694. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.06.002>
- Soltanzadeh P. Myotonic Dystrophies: A Genetic Overview. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):367. <https://doi.org/10.3390/genes13020367>
- Zu T, Gibbens B, Doty NS, Gomes-Pereira M, Huguet A, Stone MD, et al. Non-ATG-initiated translation directed by microsatellite expansions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(1):260-265. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013343108>
- Zu T, Cleary JD, Liu Y, Bañez-Coronel M, Bubenik JL, Ayhan F, et al. RAN Translation Regulated by Muscleblind Proteins in Myotonic Dystrophy Type 2. *Neuron*. 2017;95(6):1292-1305. e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.039>
- Cleary JD, Pattamatta A, Ranum LPW. Repeat-associated non-ATG (RAN) translation. *J Biol Chem*. 2018;293(42):16127-16141. <https://doi.org/10.1074/jbc.R118.003237>
- Czubak K, Taylor K, Piasecka A, Sobczak K, Kozłowska K, Philips A, et al. Global Increase in Circular RNA Levels in Myotonic Dystrophy. *Front Genet*. 2019;10:649. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00649>
- Chen W, Wang Y, Abe Y, Cheney L, Udd B, Li YP. Haploinsufficiency for Znf9 in Znf9<sup>+/-</sup> mice is associated with multiorgan abnormalities resembling myotonic dystrophy. *J Mol Biol*. 2007;368(1):8-17. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.01.088>
- Ursu SF, Alekov A, Mao NH, Jurkat-Rott K. CIC1 chloride channel in myotonic dystrophy type 2 and CIC1 splicing in vitro. *Acta Myol*. 2012;31(2):144-153. PMID: 23097607; PMCID: PMC3476861.
- Cardani R, Giagnacovo M, Botta A, Rinaldi F, Morgante A, Udd B, et al. Co-segregation of DM2 with a recessive CLCN1 mutation in juvenile onset of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol*. 2012;259(10):2090-2099. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6462-1>
- Bugiardini E, Rivolta I, Binda A, Soriano Caminero A, Cirillo F, Cinti A, et al. SCN4A mutation as modifying factor of myotonic dystrophy type 2 phenotype. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(4):301-307. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.01.006>
- Montagnese F, Mondello S, Wenninger S, Kress W, Schoser B. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol*. 2017;264(12):2472-2480. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8653-2>
- Papadopoulos C, Kekou K, Xirou S, Kitsiou-Tzeli S, Kararizou E, Papadimas GK. Early onset posterior subscapular cataract in a series of myotonic dystrophy type 2 patients. *Eye (Lond)*. 2018;32(3):622-625. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.280>
- Montagnese F. Current Treatment Options for Patients with Myotonic Dystrophy Type 2. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23:31. <https://doi.org/10.1007/s11940-021-00686-0>
- Schoser B, Montagnese F, Bassez G, Fossati B, Gamez J, Heatwole C, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(4):343-353. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000645>
- Minnerop M, Luders E, Specht K, Ruhlmann J, Schneider-Gold C, Schröder R, et al. Grey and white matter loss along cerebral midline structures in myotonic dystrophy type 2. *J Neurol*. 2008;255(12):1904-1909. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0997-1>
- van Vliet J, Tieleman AA, van Engelen BGM, Bassez G, Servais L, Béhin A, et al. Hearing impairment in patients with myotonic dystrophy type 2. *Neurology*. 2018a;90:e615-22. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004963>
- Romigi A, Maestri M, Nicoletta C, Vitriani G, Caccamo M, Siciliano G, et al. Sleep Complaints, Sleep and Breathing Disorders in Myotonic Dystrophy Type 2. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(2):9. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0924-0>
- Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003;60(4):657-664. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000054481.84978.f9>

#### Информация об авторах

**Фомина-Чертоусова Неонила Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4246-2097>, [neo1966@yandex.ru](mailto:neo1966@yandex.ru)

**Ашибокова Аурика Мурадиновна**, студентка 6 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-3546-7914>, [aurika.study@mail.ru](mailto:aurika.study@mail.ru)

**Пивачева Елена Сергеевна**, ординатор 2-го года обучения кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0005-3285-4320>, [Lenapivacheva@mail.ru](mailto:Lenapivacheva@mail.ru)

#### Information about the authors

**Neonila A. Fomina-Chertousova**, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Aurika M. Ashibokova**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-3546-7914>, [aurika.study@mail.ru](mailto:aurika.study@mail.ru)

**Elena S. Pivacheva**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3285-4320>, [Lenapivacheva@mail.ru](mailto:Lenapivacheva@mail.ru)

Получено / Received: 09.04.2025

Принято к печати / Accepted: 04.06.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-101-105

## БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

А.Т. Маринчук<sup>1</sup>, Е.С. Пак<sup>1,2</sup>, Т.М. Петрова<sup>2</sup>, А.С. Харьков<sup>1</sup>, О.В. Бухтин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Болезнь Гиршпрунга (БГ) (врождённый аганглиоз толстой кишки) была выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 1886 г. копенгагенским педиатром Гиршпрунгом. Эта болезнь диагностируется у детей и взрослых. К настоящему времени раскрыты этиология и механизмы развития болезни БГ, разработаны эффективные методики диагностики, хирургического лечения и консервативного ведения пациентов. Лечение позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Представлено клиническое наблюдение пациента с БГ, которому было проведено хирургическое лечение спустя 16 лет после обнаружения заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Гиршпрунга, врожденный аганглиоз толстой кишки, этиология и механизмы развития БГ, хирургическое лечение и консервативное ведение больных БГ.

**Для цитирования:** Маринчук А.Т., Пак Е.С., Петрова Т.М., Харьков А.С., Бухтин О.В. Болезнь Гиршпрунга: современное состояние проблемы, клиническое наблюдение. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):101-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-101-105.

**Контактное лицо:** Екатерина Сергеевна Пак, katya\_pak-k@mail.ru.

## HIRSCHSPRUNG'S DISEASE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM (CLINICAL OBSERVATION)

А.Т. Marinchuk<sup>1</sup>, Е.С. Pak<sup>1,2</sup>, Т.М. Petrova<sup>2</sup>, А.С. Khar'kov<sup>1</sup>, О.В. Bukhtin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Hirschsprung's disease (HD) (congenital agangliosis of the colon) was isolated into an independent nosological unit in 1886 by the Copenhagen pediatrician Hirschsprung. This disease is diagnosed in children and adults. To date, the etiology and mechanisms of HD disease development have been revealed, effective methods of diagnosis, surgical treatment and conservative management of patients have been developed. Treatment can significantly improve the prognosis and quality of life of patients. The clinical observation of a patient with HD who underwent surgical treatment 16 years after the disease was detected is presented.

**Keywords:** Hirschsprung's disease, congenital colon agangliosis, etiology and mechanisms of development of HD, surgical treatment and conservative management of patients with HD.

**For citation:** Marinchuk A.T., Pak E.S., Petrova T.M., Khar'kov A.S., Bukhtin O.V. Hirschsprung's disease: current state of the problem, clinical observation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):101-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-101-105.

**Corresponding author:** Ekaterina S. Pak, katya\_pak-k@mail.ru.

### Введение

Болезнь Гиршпрунга (БГ) — это аномалия развития толстой кишки, которая характеризуется отсутствием ганглиев подслизистого и межмышечного нервных сплетений с недоразвитием или отсутствием нервных сплетений в подслизистом и мышечном слоях всей толстой кишки или её части, что приводит к наруше-

нию иннервации фрагмента кишки, проявляясь упорными запорами [1, 2]. БГ (врождённый аганглиоз толстой кишки) была выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 1886 г. копенгагенским педиатром Гиршпрунгом, который описал два случая врождённого расширения толстой кишки над суженным дистальным участком [3]. К. Титтель в 1901 г. выявил при БГ отсутствие нервных узлов в ауэрбаховском

сплетении [3]. В ректосигмоидальной зоне ниже расширения проксимального отдела толстой кишки в 1949 г. Вайтгауз и Керноган установили также отсутствие узлов Ауэрбаховского сплетения. Аганглионная зона не может перистальтировать, расширяться, действует как органическое препятствие, постоянно находится в состоянии спазма. Аганглиозный сегмент не способен расслабиться в ответ на повышение давления в прямой кишке. Расширение проксимального отдела толстой кишки является вторичным, компенсаторным, так как постоянно приходится преодолевать кишечным содержимым нижераположенное препятствие. Степень и форма расширения кишки при БГ бывают разными. Кишка может достигать больших размеров, часто расширение ограничивается сигмовидной кишкой, но может расширяться и вся толстая кишка, которая обычно переполнена кишечным содержимым.

### Эпидемиология

Уровень заболеваемости БГ колеблется от 1:30000 до 1:5000 к общему числу новорождённых [4]. Семейные случаи аганглиоза составляют 20% [5].

### Этиология и патогенез

В развитии БГ играют роль механизмы, которые приводят к нарушению колонизации кишечника энтеральными стволовыми клетками, исходящими из клеток нервного гребешка. Механизм аганглиоза обусловлен нарушением миграции нейробластов из вагусного нервного гребешка в процессе эмбриогенеза. [6—9]. Причиной является мутация нескольких генов: RET (рецептор тирозинкиназы), GDNF (нейротрофический фактор глиальных клеток), ENDRB (ген рецептора эндотелина В), EDN3 (эндотелин-3) [10—12]. В слизистой оболочке происходит накопление ацетилхолинэстеразы, что вызывает стойкий спазм. Выделяют следующие анатомические формы БГ: наданастомозную форму (когда зона аганглиоза локализуется в нижеампулярном отделе прямой кишки), ректальную, ректосигмоидальную (субтотальную и тотальную). По локализации расширения кишечника: мегаректум, мегасигма, левосторонний мегаколон, субтотальный мегаколон, мегаилеум. По степени колонизации: компенсированное состояние кишки, субкомпенсированное, декомпенсированное. По клиническому течению заболевания: типичный детский вариант, пролонгированный и латентный [5].

БГ чаще наблюдается у мальчиков, реже — у взрослых и проявляется почти сразу после рож-

дения. Отмечаются задержка стула, слабость, тошнота, рвота, увеличение живота. Симптомы частичной кишечной непроходимости рецидивируют и сопровождаются упорной рвотой и вздутием живота, характерны упорные запоры. Нередко в нисходящей и сигмовидной кишке пальпируются фекальные конгломераты. Пальцевое исследование выявляет пустую ампулу прямой кишки. Диагностический признак болезни Гиршпрунга — исчезновение ганглиоцитов из нервных сплетений мышечной оболочки и подслизистой основы кишечника. При морфологическом исследовании биоптата обнаруживают отсутствие ганглиоцитов в суженном сегменте кишки, а также на протяжении 1–5 см расширенного сегмента, выявляют также гипертрофированные нервные волокна и положительный результат окрашивания на наличие ацетилхолинэстеразы [13]. Для диагностики мегаколона используют рентгенологический метод с введением взвеси сульфата бария. В условиях двойного контрастирования на ирригограммах определяются зоны сужения в дистальных отделах толстой кишки с супрастенотическим расширением. При аноректальной манометрии отсутствует ректоанальный ингибиторный рефлекс [2, 13]. Радикальное лечение БГ как взрослых, так и детей в настоящее время рекомендовано только хирургическим путём. Отсрочка хирургического вмешательства неизбежно приводит к прогрессированию мегаколона, ухудшению состояния и увеличению риска осложнений. Распространение мегаколона в проксимальном направлении может привести к необходимости более обширной резекции толстой кишки и ухудшению функциональных результатов лечения.

Лечение заключается в резекции суженного участка кишечника и создании анастомоза сигмовидной кишки с дистальной частью прямой кишки выше прямокишечного сфинктера.

Используются разнообразные способы хирургической коррекции болезни Гиршпрунга в зависимости от клинической ситуации: традиционная лапаротомная операция Соаве, лапароскопически-ассистированное низведение толстой кишки по методике Соаве-Джорджсона, резекция прямой и расширенных отделов ободочной кишки с формированием конце-бокового наданального анастомоза по Дюамелю в модификации Г.И. Воробьева у взрослых пациентов с неосложнённым течением БГ<sup>®</sup> [1, 5, 6, 14].

После хирургического лечения рекомендуют комплексную оценку исходного состояния пациента и формулировка программы реабилитации. Организация реабилитационной помощи должна соответствовать мультидисципли-

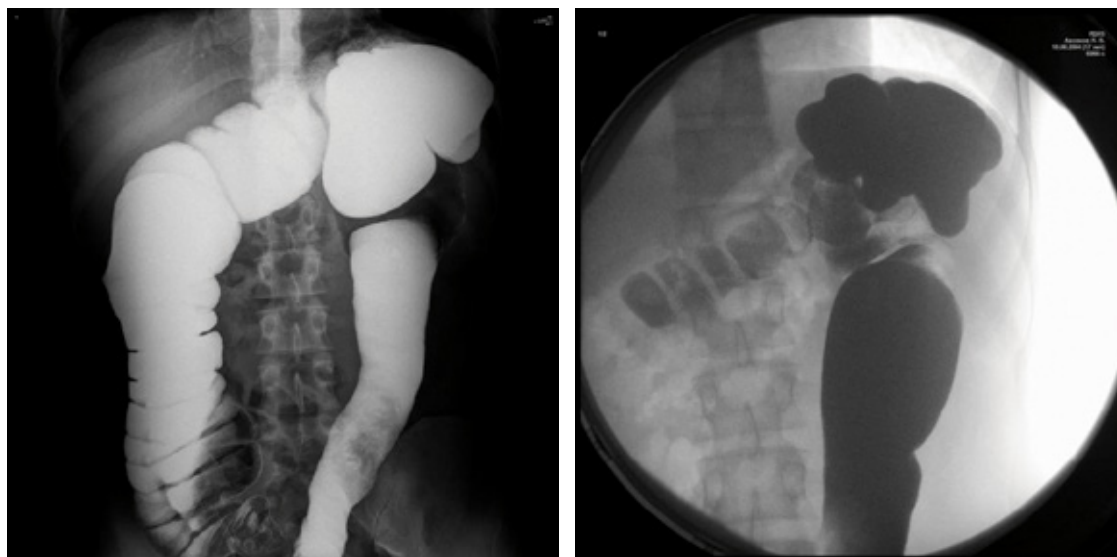


Рисунок 1, 2. Результаты ирригоскопии (май 2024 г.)  
*Figure 1, 2. Results of irrigoscopy (May 2024)*

нарному принципу. Всем пациентам, которым в процессе хирургического лечения была сформирована кишечная стома, рекомендуется консультация и наблюдение специалистом по реабилитации стомированных пациентов.

С учётом вероятности формирования стриктуры колоректального анастомоза в ранние сроки после операции рекомендуется проводить осмотр пациентов еженедельно после выписки из стационара в течение 1 месяца. В дальнейшем больным рекомендуется обращаться для контрольного осмотра 1 раз в 3 месяца в течение 1 года.

При отсутствии поздних послеоперационных осложнений, требующих оперативной или консервативной коррекции, диспансерное наблюдение за пациентами рекомендуется осуществлять 1 раз в год в течение 3 лет. В дальнейшем пациенты снимаются с диспансерного наблюдения

### Описание клинического случая

Больной А., 19 лет, обратился в консультативную поликлинику ГБУ РО «РОКБ» 02.11.2024 с жалобами на боли, вздутие и урчание в животе без чёткой локализации, неоформленный стул до двух раз в сутки со слизью, общую слабость. Считает себя больным с рождения, в 4 месяца диагностирована болезнь Гиршпрунга, находился под наблюдением гастроэнтерологов детской областной клинической больницы г. Ростова-на-Дону. Постоянно принимал слабительные препараты (форлакс, дюфалак) и соблюдал диету. Ухудшение в общем состоянии наступило с лета 2021 г., ког-

да отметил появление стойкого запора (урегуливание стула до 1 раза в 20 суток) с развитием токсического мегаколона. Для освобождения кишки от каловых конкрементов применялись очистительные клизмы. В дальнейшем в связи с отсутствием эффекта от приёма слабительных средств и повторной задержкой стула в течение трёх недель больной был направлен на обследование и лечение в хирургическое отделение №1 РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 22.12.2021 г. были выполнены диагностическая лапароскопия и операция Соаве. Выписан с улучшением общего состояния и рекомендациями по тактике лечения. В дальнейшем наблюдались периодические обострения заболевания, что вызвало необходимость стационарного лечения.

**Анамнез жизни.** Рос и развивался нормально. Вредные привычки отрицает. Аллергический, наследственный, лекарственный, эпидемиологический анамнезы благоприятные. При объективном исследовании общее состояние удовлетворительное. Рост — 182 см, вес — 65 кг, ИМТ=19,6 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Патологии со стороны сердца и лёгких не выявлено. Язык влажный, умеренно обложен белым налётом, живот правильной формы, симметричный, активно участвует в акте дыхания всеми своими отделами, по срединной линии послеоперационный рубец. При пальпации живота определяется болезненность по ходу толстого кишечника. Печень и селезёнка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

**Лабораторно-инструментальное исследование.** Общий анализ крови и мочи без пато-

логии. Сифилис, антикардиолипиновые антитела, HBsAg, суммарные антитела к антигенам гепатита С, anti HCV – total, антиген ВИЧ p24 и антитела к ВИЧ 1 и 2 типов (HIV Ag|Ab Combo) не обнаружены. БАК: глюкоза — 3,52 ммоль/л, общий белок — 79 г/л, общий билирубин — 12,7 мкмоль/л, АЛТ — 13 Ед/л, АСТ — 21 Ед/л, мочевины — 6,8 ммоль/л, креатинин — 75 мкмоль/л, мочевины кислоты — 419 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 99 Ед/л, ГГТП — 26 Ед/л, а-амилаза — 67 Ед/л, холестерин общий — 3,29 мм/л, железо — 10,9 мкмоль/л, СРБ — 0,7 мг/л, ревматоидный фактор — 10 Ед/мл. Коагулограмма: протромбин по Квику — 95%, АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время) — 30 сек., протромбиновое время — 11,6 сек., МНО — 0,98, тромбиновое время — 14,1 сек., фибриноген — 2,44 г/л. Заключение УЗИ ОБП: эхо-признаки перегиба в области шейки желчного пузыря. ЭГДС: хронический гастродуоденит вне обострения. Н.р. (-) отрицательный. ЭКГ: феномен укороченного интервала PQ. Ирригография в январе 2022 г.: состояние после операции Соаве. Рубцовая деформация и стеноз низведенной кишки (неоампулы и ректосигмоидного перехода), атрофический левосторонний колит, нельзя исключить остаточную зону гипо-аганглиоза левых отделов толстой кишки. Ирригоскопия в мае 2024 г.: рентгенологические признаки состояния после операции Соаве 2021г., дискинезии толстого кишечника по гипомоторному типу, хронического аппендицита, недостаточности баугиниевой заслонки. (рис. 1, 2).

Биопсия ободочной кишки № 4002 от 29.12.2021, удалён участок кишки длиной 48 см, максимальным диаметром 9 см, минимальным 1,5 см. Морфологическое заключение: в исследованном материале ближе к одному из краев резекции вероятен гипоганглиоз толстой кишки, непосредственно в области края резекции на части окружности ганглии и ганглиозные клетки кишки не определяются, на остальной части окружности на том же уровне ганглии присутствуют, расстояние между ними увеличено. Отмечается наличие в подслизистой основе на всем протяжении гиперплазированных нервных стволиков, на коротком протяжении имеется скопление гиперплазированных нервных ганглиев. Изменение некоторых артерий могут соответствовать адвентициальному типу фибромускулярной дисплазии. Активный хронический колит с очаговыми реактивными изменениями эпителия.

Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки от октября 2024 г.: выявлено снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии до  $1 \times 10^5$  КОЕ/г) и увеличение лактозонегативной кишечной палочки до  $1 \times 10^6$  КОЕ/г на фоне уменьшения их нормальных форм.

Основной клинический диагноз: Болезнь Гиршпрунга. Долихомегаколон. Состояние после операции по Соаве. 22.12.2021 г. Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит, дуоденит, не ассоциированные с *H. pylori*. Хронический левосторонний колит в фазе обострения. Дисбиоз толстого кишечника. Синдром укороченного интервала PQ. Рекомендовано амбулаторное лечение под контролем гастроэнтеролога: частое дробное питание 5–6 раз в день, ограничение острых, жирных, жареных блюд, продуктов, усиливающих процессы брожения и гниения в кишечнике, сильных стимуляторов желчеотделения, секретики желудка и поджелудочной железы; ферментные препараты, препараты, устраняющие избыточное газообразование в кишечнике, антибиотики (рифаксимин), пробиотики, спазмолитики, препараты 5 АСК.

### Заключение

Болезнь Гиршпрунга всё чаще стала диагностироваться у взрослых пациентов. Клинические и морфологические проявления болезни у взрослых сходны с признаками лёгкой формы заболевания, которые диагностируются в раннем возрасте. Болезнь Гиршпрунга часто сочетается с различными аномалиями развития, что необходимо учитывать при её диагностике, а также проводить скрининг на спорадический медуллярный рак щитовидной железы, синдром полиэндокринной неоплазии MEN типа IIb. Следует также помнить о том, что упорные запоры могут быть проявлением врождённого мегаколона. Данный случай представляет собой пример довольно успешного применения оперативного лечения запущенной болезни Гиршпрунга, приведшего к значительному улучшению состояния пациента. Вместе с тем больного беспокоят симптомы хронического колита, требующие консервативной терапии и последующей длительной реабилитации.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Ачкасов С.И., Бирюков О.М. Болезнь Гиршпрунга у взрослых: 25-летний опыт клиники. *Актуальные вопросы колопроктологии*. Самара; 2003. Vorob'ev G.I., Zhuchenko A.P., Achkasov S.I., Biryukov O.M. *Bolezнь Girshprunga u vzroslykh: 25-letnii opyt kliniki*. Aktual'nye voprosy koloproktologii. Samara; 2003. (In Russ.)
2. Вавилова Т.И., Воробьев Г.И., Жученко А.П. Гистохимическая диагностика болезни Гиршпрунга. *Хирургия*. 1986;(3):15-22. Vavilova T.I., Vorob'ev G.I., Zhuchenko A.P. Gistokhimicheskaya diagnostika bolezni Girshprunga. *Khirurgiya*. 1986;(3):15-22. (In Russ.)
3. Дейнека И.Я. *Многотомное руководство по хирургии. Т VII. Повреждения и заболевания толстой кишки*. Медгиз; 1960. Deineka I.YA. *Mnogotomnoe rukovodstvo po khirurgii. T VII. Povrezhdeniya i zabolevaniya tolstoi kishki*. Medgiz; 1960. (In Russ.)
4. Hanneman MJ, Sprangers MA, De Mik EL, Ernest van Heurn LW, De Langen ZJ, Looyaard N, et al. Quality of life in patients with anorectal malformation or Hirschsprung's disease: development of a disease-specific questionnaire. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(11):1650-1660. doi: 10.1007/BF02234386
5. Воробьев Г.И., Ачкасов С.И. *Болезнь Гиршпрунга у взрослых: практическое руководство*. М.: Литтерра, 2009. Vorob'ev G.I., Achkasov S.I. *Bolezнь Girshprunga u vzroslykh: prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: Litterra, 2009. (In Russ.)
6. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Ефремов А.В. Поздние осложнения после операции Дюамеля по поводу болезни Гиршпрунга у взрослых. *Проблемы Проктологии*. 1991;(12): 58-62. Vorob'ev G.I., Zhuchenko A.P., Efremov A.V. Pozdnie oslozhneniya posle operatsii Dyumelya po povodu bolezni Girshprunga u vzroslykh. *Problemy Proktologii*. 1991;(12): 58-62. (In Russ.)
7. Kaiser G. *Disorders and congenital malformations associated with Hirschsprung's disease*. 1982.
8. Torroglosa A, Villalba-Benito L, Luzón-Toro B, Fernández RM, Antiñolo G, Borrego S. Epigenetic Mechanisms in Hirschsprung Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3123. doi: 10.3390/ijms20133123
9. Amiñoso C, García-Miñaur S, Martínez L, Tenorio JA, Tovar JA, Lapunzina P, et al. Recurrence of Hirschsprung disease due to maternal mosaicism of a novel RET gene mutation. *Clin Genet*. 2014;85(4):401-402. doi: 10.1111/cge.12163
10. Borrego S, Ruiz-Ferrer M, Fernández RM, Antiñolo G. Hirschsprung's disease as a model of complex genetic etiology. *Histol Histopathol*. 2013;28(9):1117-1136. doi: 10.14670/HH-28.1117
11. Sarsu SB, Karakuş SC, Erdem AU. Colon perforation caused by a foreign body in Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2012;47(10):e15-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.032
12. Swenson O. Hirschsprung's disease: a review. *Pediatrics*. 2002;109(5):914-918. doi: 10.1542/peds.109.5.914
13. Губергриц Н.Б. *Хроническая абдоминальная боль*. М.; 2010. Gubergrits N.B. *Khronicheskaya abdominal'naya bol'*. Moscow; 2010. (In Russ.)
14. Чепурной Г.И., Кивва А.Н. Сравнительная оценка различных способов оперативной коррекции болезни Гиршпрунга. *Вестник хирургии*. 2001;160(4):62-65. Chepurnoi GI, Kivva AN. Sravnitel'naya otsenka razlichnykh sposobov operativnoy korrektsii bolezni Girshprunga [Comparative evaluation of various methods of surgical correction in Hirschsprung's disease]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2001;160(4):62-65. (In Russ.) PMID: 11837168

## Информация об авторах

**Маринчук Александр Тимофеевич**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней No1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; atmarinchuk@bk.ru

**Пак Екатерина Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующая гастроэнтерологическим отделением Центра хирургии и координации донорства (областного), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katya\_pack-k@mail.ru

**Петрова Татьяна Максимовна**, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства (областного), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-9296-892X>, for\_tatiana\_petrova@bk.ru

**Харьков Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней N 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9432-0720>, alex1360@mail.ru

**Бухтин Олег Владимирович**, врач-терапевт гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства (областного), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>, buhtin.oleg@yandex.ru

## Information about the authors

**Alexander T. Marinchuk**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; atmarinchuk@bk.ru

**Ekaterina S. Pak**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Organ Transplantation, Rostov State Medical University; Head of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katya\_pack-k@mail.ru

**Tatyana M. Petrova**, gastroenterologist of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-9296-892X>, for\_tatiana\_petrova@bk.ru

**Alexander S. Kharkov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9432-0720>, alex1360@mail.ru

**Oleg V. Bukhtin**, Therapist of the Gastroenterological Department of the Center for Surgery and Donation Coordination (regional) of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>, buhtin.oleg@yandex.ru

Получено / Received: 06.04.2025

Принято к печати / Accepted: 30.05.2025

© Коллектив авторов, 2024  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-106-117

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ, Ч. 1)

**Е.В. Бурнашева, Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, А.А. Мацуга, Е.В. Рябикина, Е.В. Дегтерева**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия*

Геморрагический синдром возникает вследствие поражения сосудистой стенки, нарушения структуры, функции и количества тромбоцитов, нарушения коагуляционного гемостаза. Для постановки диагноза важны не только лабораторные показатели, но и полные сведения о состоянии пациента, анамнезе, коморбидности, наследственности, проводимом лечении. Использование стандартизированных инструментов, таких как шкалы кровоточивости, шкалы риска возникновения геморрагического синдрома помогают в диагностике и определении тактики ведения пациентов. Причинами геморрагического синдрома наследственного генеза чаще являются тромбоцитопатии, гемофилии, болезнь Виллебранда, телеангиэктазия, причинами геморрагического синдрома приобретённого — вторичная тромбоцитопения и тромбоцитопатии, ДВС-синдром, дефицит факторов протромбинового комплекса, геморрагический васкулит, а также лекарственные средства (антитромботические, цитостатики, антибиотики и др.). Клиницисту отводится важная роль в диагностике и лечении, что требует знания современных руководств, клинических рекомендаций, инструкций, стандартов и других регламентирующих документов.

**Ключевые слова:** геморрагический синдром, типы геморрагического синдрома, анамнез, дифференциальный диагноз, опросники, шкалы риска кровотечения, шкала ISTH-SSC BAT, приобретённая гемофилия, дефицит факторов свертывания, тромбоцитопения.

**Для цитирования:** Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В. Геморрагические синдромы в практике терапевта (лекция для практикующих врачей, ч. 1). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):106-117. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-106-117.

**Контактное лицо:** Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru.

## HEMORRHAGIC SYNDROMES IN THE PRACTICE OF A GENERAL PRACTITIONER (LECTURE FOR PRACTICING PHYSICIANS, P. 1)

**E.V. Burnasheva, Yu.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, A.A. Matsuga, E.V. Ryabikina, E.V. Degtereva**

*FSBEI of HE "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia*

Hemorrhagic syndrome occurs as a result of vascular wall damage, disturbance of the structure, function and number of platelets, coagulation hemostasis disorders. For diagnosis, not only laboratory parameters are important, but also complete information about the patient's condition, history, comorbidity, heredity, ongoing treatment. The use of standardized tools such as ISTH-SSC BAT scale, bleeding risk scales help in diagnosis and determination of patient management tactics. The causes of hemorrhagic syndrome of hereditary genesis are more often thrombocytopathies, hemophilia, Willebrand's disease, telangiectasia; acquired - secondary thrombocytopenia and thrombocytopathies, DIC, prothrombin complex factor deficiency, hemorrhagic vasculitis, as well as drugs (antithrombotic, cytostatics, antibiotics and others). The clinician has an important role in diagnosis and treatment, which requires knowledge of modern guidelines, clinical recommendations, instructions, standards and other regulatory documents.

**Keywords:** hemorrhagic syndrome, types of hemorrhagic syndrome, questionnaires, bleeding risk scales, ISTH-SSC BAT scale, acquired hemophilia, coagulation factor deficiency, thrombocytopenia.

**For citation:** Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A., Ryabikina E.V., Degtereva E.V. Hemorrhagic syndromes in the practice of a general practitioner (lecture for practicing physicians, p. 1). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):106-117. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-106-117.

**Corresponding author:** Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru.

## Введение

Состояния, связанные с расстройствами системы гемостаза, в частности с геморрагическим синдромом (ГС), встречаются часто и требуют дифференциальной диагностики и грамотной коррекции. Система гемостаза обеспечивает целостность живого организма, тесно связана с сосудами и иммунной системой, участвует в реакциях воспаления, ангиогенезе и репарации тканей. Геморрагический синдром возникает как следствие изменений в одном или нескольких звеньях гемостаза. Это может быть поражение сосудистой стенки, нарушение функции или количества тромбоцитов, нарушение коагуляционного гемостаза. Учитывая сложности в интерпретации сиюминутных лабораторных показателей, необходимы полные сведения о состоянии пациента, анамнезе, коморбидности, наследственности, проводимом лечении. При определении причин кровоточивости необходимо учитывать, что одни виды патологии часты, другие редки, а третьи крайне редки. Из наследственных нарушений гемостаза наиболее часто в терапевтической практике встречаются тромбоцитопатии, гемофилия А, болезнь Виллебранда (БВ), гемофилия В, из сосудистых форм — телеангиэктазия. Причиной приобретённых форм ГС наиболее часто становятся вторичная тромбоцитопения и тромбоцитопатии, ДВС-синдром, дефицит факторов протромбинового комплекса и геморрагический васкулит. Следует учитывать, что в последние годы ГС всё чаще связан с приёмом лекарственных препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов (антиагреганты) и свёртываемость крови (антикоагулянты) [1,2,3].

Правильная оценка пациента с ГС или подозрением на повышенную кровоточивость складывается из нескольких этапов, включающих опрос пациента, использование специальных шкал и калькуляторов для оценки степени тяжести ГС, определение типа кровоточивости и назначение анализов, подтверждающих диагноз. Значение данных анамнеза в отношении выявления наследственной или приобретённой патологии системы гемостаза сложно переоценить: повышенная кровоточивость в самых разнообразных проявлениях (явное кровотечение, гематомы, геморрагическая сыпь) у пациента и/или его родственников 1-й и 2-й линий родства, информация о наличии тяжёлого заболевания печени или костного мозга, факт приёма анти-тромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов) могут значить больше, чем определение отдельных параметров системы гемостаза [4]. Представленный алгоритм помогает в короткий промежуток времени установить диагноз [5].

Основные вопросы, на которые необходимо получить ответы:

1. Действительно ли геморрагический синдром присутствует у пациента?
2. Какого типа данный геморрагический синдром: тромбоцитарного или коагуляционного?
3. Геморрагическое нарушение приобретённое или врождённое?
4. Какие анализы нужно выполнить и как их интерпретировать?

## Действительно ли геморрагический синдром присутствует у пациента?

Несмотря на кажущуюся очевидность первого вопроса, восприятие выраженности и клинических проявлений ГС может различаться у разных людей. Так, например, пациентка с обильными менструациями может считать их нормальными, если они всегда сопровождались повышенной кровопотерей или такие же менструации были у её матери и бабушки. У части больных с наследственными нарушениями свёртываемости крови могут быть минимальные геморрагические проявления; и наоборот, многие пациенты с нормальным гемостазом сообщают о повышенной кровоточивости. Кроме того, клинические проявления могут быть весьма разнообразными даже у пациентов с одним и тем же нарушением свёртываемости крови.

Объективно оценить наличие и выраженность ГС, а также спрогнозировать риск развития кровотечения при любой процедуре помогает правильно собранный анамнез и использование специальных шкал. Важно, чтобы разговор с пациентом не ограничивался единственным вопросом — вопросом о том, есть ли у пациента повышенная кровоточивость? Предлагаем воспользоваться уточняющими вопросами для сбора гемостазиологического анамнеза из перечня, предложенного Федерацией анестезиологов и реаниматологов [4].

Рекомендуемые вопросы для сбора гемостазиологического анамнеза:

1. Были ли у Вас когда-либо длительное кровотечение, припухлость языка или внутренней поверхности щек после прикусывания?
2. Были ли у Вас синяки размером более рублевой монеты без очевидной причины или повреждения? Если да, то какой величины был этот синяк?
3. Как часто Вам удаляли зубы, и как долго длилось кровотечение? Возникало ли кровотечение на следующий день?
4. Какие хирургические операции Вы перенесли, в том числе малые, такие как биопсия кожи? Не замечали ли Вы образования крово-

Таблица / Table 1

## Шкала ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool

### Scale ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool

| Носовое кровотечение                                                                                 | Балл |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Нет/незначительное                                                                                   | 0    |
| Более 5 в год, дольше 10 мин.                                                                        | 1    |
| Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение детального лабораторного исследования | 2    |
| Тампонирующее, прижигание, антифибринолитики                                                         | 3    |
| Переливание компонентов крови, заместительная терапия, десмопрессин                                  | 4    |
| <b>Кожные кровоизлияния</b>                                                                          |      |
| Нет/незначительно                                                                                    | 0    |
| 5 и более экхимоз (более 1 см) в различных частях тела                                               | 1    |
| Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение детального лабораторного исследования | 2    |
| Обширные                                                                                             | 3    |
| Спонтанная гематома, требующая переливания препаратов крови                                          | 4    |

подтёков вокруг операционной раны или других повреждений кожи?

5. Были ли у Вас заболевания в течение последних 5 лет, требовавшие врачебной помощи? Если да, то какие?

6. Какие лекарства, включая аспирин, таблетки от головной боли, простуды, менструальных и прочих болей Вы принимали в течение последних 7–9 дней?

7. Страдает ли кто-нибудь из Ваших кровных родственников от необычных кожных кровоизлияний или кровотечений после хирургических вмешательств?

8. Наблюдались ли у вас постоянные меноррагии при отсутствии фиброзных опухолей или других аномалий матки?

При обследовании пациента с подозрением на нарушение свертываемости крови для количественной оценки ГС по локализации и степени тяжести применяют стандартизированные инструменты оценки кровотечения — шкалы. Наиболее часто в клинической практике используется опросник Международного общества по тромбозу и гемостазу ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool (BAT). Шкала ISTH-SSC BAT включает 14 категорий для ретроспективной оценки симптомов кровотечения (носовое кровотечение, кожные кровоизлияния, кровотечения из небольших ран, кровотечения ротовой полости, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, кровотечение после удаления зубов, хирургические кровотечения, меноррагии, послеродовое кровотечение, внутримышечные гематомы, гемартрозы, кровоизлияния в структуры ЦНС, другие кровотечения). Каждая из 14 категорий оценивается по шкале от 0 до 4 (кроме кровотечения в ЦНС, где баллы составляют 0, 3 или

4) и на основе этого выводится итоговый балл. Нормальный диапазон составляет <4 у взрослых мужчин, <6 — у взрослых женщин и <3 — у детей). Оценка ≥4 указывает на возможное нарушение свертываемости крови у взрослых; часто у таких людей составляет ≥10 [6]. Наиболее информативен этот показатель для оценки степени ГС у пациентов с БВ (общая чувствительность составляет 75%, а общая специфичность — 54% [7], наследственных нарушений тромбоцитарного звена гемостаза, дефицита XIII фактора свертывания крови, а также других нарушений системы гемостаза. Общий балл менее 4 позволяет с большей долей вероятности исключить заболевания свертывающей системы крови. В качестве примера приведены первые 2 категории оценки ГС (табл.1).

Полный текст шкалы (калькулятор) можно найти по ссылке [https:// bleedingscore.certe.nl/](https://bleedingscore.certe.nl/).

Существует большое количество и других опросников, используемых при конкретных нозологиях. Так, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) оценка признаков кровотечения проводится с помощью шкалы ITP-BAT (ITP-specific Bleeding Assessment Tool). Инструмент для оценки ГС при ИТП предложен Международной рабочей группой по ИТП для стандартизации понятия «кровотечения» и разграничения видов кровотечений [8]. Признаки /симптомы кровотечения сгруппированы по трём основным локализациям: кожа (skin, S), видимые слизистые оболочки (mucosae, M) и органы (organ, O). Градация тяжести кровотечения (система S-M-O Gradation, SMOG): каждое проявление кровотечения должно быть оценено на момент обследования, осмотра. Степень его тяжести выражается в баллах от 0 до 4. Данный

| Прокладка                                         | День 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------------------------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
|                                                   |        |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|                                                   |        |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|                                                   |        |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Сгустки: размер и кол-во<br>Кровотечение: отметка |        |   |   |   |   |   |   |   |   |    |

| Тампон                                            | День 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------------------------------------------|--------|---|---|---|---|---|
|                                                   |        |   |   |   |   |   |
|                                                   |        |   |   |   |   |   |
|                                                   |        |   |   |   |   |   |
| Сгустки: размер и кол-во<br>Кровотечение: отметка |        |   |   |   |   |   |

**Система подсчета баллов**

**Прокладки**  
 1 балл за слегка окрашенную прокладку  
 5 баллов за умеренно загрязненную прокладку  
 20 баллов за полностью пропитанную прокладку

**Тампоны**  
 1 балл за слегка окрашенный тампон  
 5 баллов за умеренно загрязненный тампон  
 10 баллов за полностью пропитанный тампон

**Сгустки**  
 1 балл за маленький сгусток (размером с виноград)  
 5 баллов за большой сгусток (размером с клубнику)

**КОЛ-ВО БАЛЛОВ:**

Если общее количество баллов превышает 100, обратитесь к специалисту

Рисунок 1. Шкала Pictorial Blood Assessment Chart  
Figure 1. Scale Pictorial Blood Assessment Chart

опросник используют также для оценки эффективности проводимой терапии.

В педиатрии используют *Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ)* — анкету, разработанную для детей, чтобы помочь выяснить, указывают ли симптомы повышенной кровоточивости на возможность наличия заболевания свертывающей системы крови [9].

Отдельного внимания заслуживают шкалы оценки обильных/аномальных менструальных кровотечений (ОМК/АМК). В соответствии с клиническими рекомендациями [10] к АМК относятся кровотечения, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объёму кровопотери (более 80 мл), частоте (менее 24 дней или более 38 дней) и/или регулярности (вариабельность цикла >9 дней). Согласно определению NICE, ОМК — это чрезмерная менструальная кровопотеря, которая оказывает негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины [11].

Довольно сложно бывает объективно оценить объём кровопотери во время менструации. Такие показатели, как количество использованных прокладок или тампонов, могут быть неточными, поскольку они зависят от индивидуальных особенностей и предпочтений женщины, а объём потерянной крови практически невозможно определить при применении гигиенических прокладок или тампонов. Некоторые опросники, например *Menorrhagia Impact Questionnaire (MIQ)*, оценивают лишь степень ограничивающего влияния менструального кровотечения на работу, физические, социальные

и досуговые занятия женщин. Наиболее полезными с практической точки зрения являются системы оценки, в которых используются изображения прокладок или тампонов с разной степенью наполненности; в некоторых исследованиях высокий балл хорошо коррелировал с наличием ОМК [12].

*Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC)* — графическая таблица оценки кровопотери (PBAC) — это простой визуальный инструмент, который используется у женщин с ОМК (рис. 1).

Он позволяет определить примерный объём кровопотери во время менструации с помощью набора картинок, представляющих разные уровни наполненности гигиенических прокладок или тампонов, а также размеров сгустков. Существующие калькуляторы подсчёта интенсивности маточных кровотечений помогают специалистам принять решение, является ли потеря крови чрезмерной. Врождённые коагулопатии имеют до 50% подростков и 10–20% женщин с ОМК. В 70% случаев выявляется БВ, реже — дефицит XI, VII, VIII факторов свёртывания, носительство гемофилии А или В [13, 14].

*История ГС* имеет большое значение. Наличие в анамнезе выраженных кровотечений, требующих хирургических вмешательств, переливания крови или восполнения запасов железа, подтверждает подозрение на скрытое нарушение свёртываемости крови. И наоборот, если оперативное лечение, удаление зубов и/или серьёзные травмы ранее не сопровождались повышенной кровоточивостью, то это будет свидетельствовать об отсутствии наследственной

Таблица / Table 2

# Шкала HAS-BLED оценки риска развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты

## Scale HAS-BLED assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulants

| Акроним | Клиническая характеристика                       | Баллы   |
|---------|--------------------------------------------------|---------|
| H       | Артериальная гипертензия                         | 1       |
| A       | Нарушение функции печени и почек ( по 1 баллу)   | 1 или 2 |
| S       | Инсульт                                          | 1       |
| B       | Кровотечение                                     | 1       |
| L       | Нестабильное МНО                                 | 1       |
| E       | Возраст старше 65 лет                            | 1       |
| D       | Прием некоторых лекарств, алкоголя ( по 1 баллу) | 1 или 2 |

**Примечание:** артериальная гипертензия — систолическое АД>160 мм рт. ст.; нарушение функции почек — креатинин >200 мкмоль/л, диализ, трансплантация почек; нарушение функции печени — повышение билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ /АЛТ / щелочной фосфатазы  $\geq 3$  раза; кровотечение в анамнезе или геморрагический диатез, анемия; нестабильное МНО — недостаточное (<60%) время пребывания в целевом диапазоне; лекарства — приём антитромбоцитарных средств, НПВС, злоупотребление алкоголем.

патологии гемостаза (или, если у человека в настоящее время наблюдается аномальное кровотечение, подтверждать возможность приобретенного нарушения свёртывающей системы крови).

У женщин очень важно *выяснить историю беременностей*, в том числе кровотечение во время родов или послеродовое кровотечение, а также выкидыш на ранних сроках (наблюдается при некоторых редких нарушениях свертываемости крови). При БВ послеродовое кровотечение (через 24–28 часов после родов) встречается чаще, чем кровотечение во время беременности, поскольку более высокий уровень эстрогена во втором и третьем триместрах способствует увеличению выработки фактора Виллебранда. Прокоагулянтные изменения во время беременности могут нивелировать проявления ГС, вызванные нарушениями в системе гемостаза со склонностью к кровоточивости [3].

Помимо шкал, подтверждающих наличие и оценивающих выраженность ГС, о которых мы говорили выше, существуют шкалы прогнозирования вероятности его развития при различных ситуациях, а также классификации кровотечений, в том числе в клинических исследованиях [6, 15].

Шкалы риска развития кровотечений в кардиологии и неврологии:

1. Шкала *CRUSADE* (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) используется после острого инфаркта миокарда для определения 30-дневного

риска кровотечения, не связанного с проведением операции аорто-коронарного шунтирования.

2. Шкала *REACH* (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) предназначена для расчёта риска серьёзных кровотечений у стабильных больных атеросклерозом, не имеющих фибрилляции предсердий (ФП), острого коронарного синдрома, не проходивших эндоваскулярного лечения (стентирования).

3. Шкала *S2TOP-BLEED* применяется для оценки риска кровотечений при назначении антитромбоцитарных препаратов при вторичной профилактике инсульта.

4. Шкала *SEDAN* (blood Sugar (glucose) on admission, Early infarct signs and (hyper) Dense cerebral artery sign on admission computed tomography (CT) head scan, Age, and NIHSS) оценивает риск симптоматического внутричерепного кровоизлияния при проведении тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом.

5. Шкала *AIS-GIB* (Acute Ischemic Stroke-GastroIntestinal Bleeding) применяется для оценки риска гастроинтестинального кровотечения в остром периоде ишемического инсульта.

Для оценки *риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии* могут применяться шкалы HAS-BLED, VTE-BLEED, RIETE, шкала ACCP. Выбор шкалы основывается на предпочтениях врача, определяющего целесообразность проведения или продления антикоагулянтной терапии [16].

Шкала HAS-BLED используется для оценки индивидуального риска большого кровотечения



Рисунок 2. Петехии  
Figure 2. Petechiae



Рисунок 3. Пурпура на слизистых оболочках  
Figure 3. Purpura on the mucous membranes

в продолжение одного года у пациентов с ФП, получающих оральные антикоагулянты. HAS-BLED может являться оптимальным выбором для оценки риска не только у больных с ФП, но и при остром коронарном синдроме и кардиохирургических операциях (табл. 2).

Согласно проведенным расчётам, риск геморрагических осложнений возрастает от 1,02% в год при 1 балле до 12,5% при сумме баллов 5 и более.

Шкала обладает высокой предсказательной ценностью, оценка на её основе коррелирует с частотой внутричерепных кровотечений и, что не менее важно, указывает на поддающиеся коррекции факторы (неконтролируемое артериальное давление, сопутствующее применение ацетилсалициловой кислоты/НПВС, нестабильное МНО и др.) для снижения риска кровотечений. Оценку риска кровотечения рекомендуется проводить у всех пациентов с ФП. Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  требуют осторожного подхода, регулярного наблюдения, более частого контроля МНО и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений, внимательного отношения к фармакотерапии сопутствующих патологий. Превышение уровня  $>3$  баллов не является сигналом к отмене терапии пероральными антикоагулянтами.

Шкала VTE-BLED разработана для оценки риска кровотечений у пациентов с ТЭЛА. Оценка по шкале VTE-BLED может быть полезна для принятия решения о возможном продлении антикоагулянтной терапии после первых 3–6 месяцев при сопоставлении с индивидуальным риском ВТЭО.

Шкала оценки риска кровотечений RIETE разработана на основе данных регистра пациентов с ВТЭО (Registry of Patients with Venous Thromboembolism) и может также использоваться в клинической практике при необходимости применения антикоагулянтной терапии.

Шкала АССР прогнозирует риск больших кровотечений у пациентов с ВТЭО, принимающих

оральные антикоагулянты, однако оценка риска кровотечений по АССР была разработана путём анализа исследований, основанных только на использовании антагонистов витамина К, поэтому применять шкалу АССР у пациентов с ВТЭО при длительном лечении пероральными антикоагулянтами следует с осторожностью [16].

### Шкалы оценки тяжести кровотечений

Шкалы кровотечений клинических исследований TIMI и GUSTO были разработаны с целью контроля за безопасностью тромболитической терапии. Классификация тяжести кровотечений согласно критериям группы GUSTO выделяет тяжёлые или угрожающие жизни кровотечения, умеренные кровотечения, лёгкие кровотечения. В классификация тяжести кровотечений, согласно критериям группы TIMI, присутствуют большие кровотечения, умеренные кровотечения, незначительные кровотечения. Классификация тяжести кровотечений BLEEDSCORE предлагает фиксировать эпизоды кровоточивости на основе балльной системы. Классификация тяжести кровотечений по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) определяет разные типы кровотечений от незначительного до фатального с учётом клинических и лабораторных характеристик. Тяжесть кровотечений, определяемая по типам BARC, коррелирует с риском смерти [17].

### Какого типа данный геморрагический синдром: тромбоцитарного или коагуляционного?

Для ответа на этот вопрос нам понадобятся данные объективного обследования пациента, информация об особенностях кровотечений после травм, данные анамнеза (табл. 3). Первичный гемостаз относится к начальным этапам образования тромба, которые в основном зависят от целостности и эластичности стенки сосуда, а также от взаимодействия между стенкой сосу-

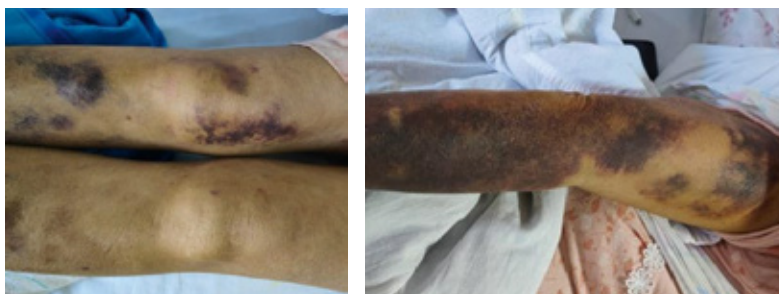


Рисунок 4. Экхимозы у пациентки с тромбоцитопенией  
*Figure 4. Ecchymosis in a patient with thrombocytopenia*

да, тромбоцитами и фактором фон Виллебранда (ФВ). Вторичный гемостаз относится к последующему образованию тромба на основе фибрина, который в основном зависит от факторов свертывания крови. Нарушения первичного гемостаза часто проявляются в виде кровоточивости слизистых оболочек (например, кровоточивость дёсен и частые носовые кровотечения) или кожных экхимозов и петехий, тогда как нарушения вторичного гемостаза проявляются в виде гематом в глубоких тканях или кровотечений в суставах. Пациенты с БВ могут иметь признаки нарушения обоих звеньев гемостаза [18].

Основные элементы геморрагических проявлений и типы кровоточивости представлены ниже.

**Петехии** — это небольшие плоские красные пятна на коже, обычно менее 2 мм в диаметре (рис. 2). Они не бледнеют и не прощупываются. Обычно появляются в зависимых от гравитации частях тела (чаще на нижних конечностях, либо в области крестца у лежащих пациентов). Петехии могут появляться при тяжёлой тромбоцитопении, тромбоцитопатии, а также при «хрупкости» кожи или приёме глюкокортикоидов, особенно у пожилых.

**Пурпура** может возникать в результате слипания петехий. Сухая пурпура — это пурпура на коже. Влажная пурпура — это геморрагические волдыри на слизистых оболочках (рис. 3). Пурпура, вызванная тромбоцитопенией, плоская и не бледнеет, обычно появляется на участках тела, подвергающихся сдавлению. Пурпура, вызванная васкулитом, обычно пальпируется и может сопровождаться зудом, а её распространение не ограничивается участками, подвергающимися сдавлению. Влажная пурпура чаще всего приводит к серьёзным кровотечениям у людей с тромбоцитопенией [7].

**Синяк/экхимоз** представляет собой подкожное скопление крови, не возвышающееся над поверхностью кожи. Со временем цвет меняется от пурпурно-синего до красновато-коричневого и зеленовато-желтого, что отражает расщепление гемоглобина до биливердина и билируби-

на. Синяки обычно считаются значимыми, когда их количество достигает пять или более, либо их размер более 1 см (рис. 4)<sup>1</sup>. Если экхимозы появляются только на кистях и предплечьях, особенно у пожилых людей, это может указывать на солнечную пурпуру (также называемую старческой пурпурой). Кроме того, склонность к образованию синяков не является чувствительным и специфичным признаком и может быть признаком травмы или патологии сосудистой стенки, а не истинного нарушения свёртываемости крови.

**Гематома** — это скопление крови во внесосудистом пространстве. Подкожная гематома может приподнимать кожу; гематомы в глубоких тканях (мышцах, забрюшинной области) следует заподозрить по боли, снижению уровня гемоглобина или скоплению жидкости при визуализации. Гематомы и гемартрозы (кровоизлияния в суставы) характерны для дефицита факторов свертывания крови.

#### Классификация типов кровоточивости по З.С. Баркагану (1975) [1,2]

1. Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый).
2. Гематомный.
3. Смешанный.
4. Васкулитно-пурпурный.
5. Ангиоматозный.

Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый, синячковый) возникает чаще при тромбоцитопении, тромбоцитопатии, иногда при редких нарушениях свёртывающей системы (гипо- и дисфибриногенемия, наследственном дефиците факторов свертывания X и II, иногда VII).

Гематомный типичен для гемофилии A и B, характеризуется возникновением болезненных напряжённых кровоизлияний в мягкие ткани и суставы, постепенным развитием нарушений функции опорно-двигательного аппарата.

<sup>1</sup> International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) Bleeding Score in Normal Children [https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isthssc\\_bleeding\\_assessment.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isthssc_bleeding_assessment.pdf)



Рисунок 5. Наследственная телеангиоэктазия  
Figure 5. Hereditary telangiectasia

Таблица / Table 3

### Клинические особенности нарушений свертываемости крови

#### Clinical features of bleeding disorders

| Характеристика геморрагического синдрома                                          | Дефицит факторов свертывания или ингибиторы факторов свертывания                      | Тромбоцитопении или нарушения функции тромбоцитов                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Локализация                                                                       | Гематомы глубоких тканей (суставов, мышц или мягких тканей)                           | Поражение слизистых оболочек (рта, носа, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, меноррагии)            |
| Петехии                                                                           | Редки                                                                                 | Характерны                                                                                                       |
| Гематомы                                                                          | Характерны                                                                            | Редки                                                                                                            |
| <u>Экхимозы</u>                                                                   | Чаще большие одиночные                                                                | Обычно небольшие множественные, поверхностные; в зависимости от степени тромбоцитопении могут быть значительными |
| <u>Гемартрозы</u>                                                                 | Характерны для гемофилии                                                              | Редки                                                                                                            |
| Отсроченная кровоточивость                                                        | Обычна                                                                                | Редка                                                                                                            |
| Кровотечение из порезов и царапин                                                 | Минимальное                                                                           | Длительное, часто интенсивное                                                                                    |
| Чрезмерное кровотечение при хирургическом вмешательстве или инвазивных процедурах | Часто во время процедуры; при дефиците фактора XIII возможно отсроченное кровотечение | Часто проявляется немедленно, степень тяжести варьируется в зависимости от выраженности тромбоцитопении          |

Смешанный (микроциркуляторно-гематомный) развивается при тяжёлом дефиците факторов протромбинового комплекса и фактора XIII, дефиците VII фактора, БВ, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII и IX, характеризуется сочетанием петехиально-пятнистых кожных геморрагий с отдельными большими гематомами в забрюшинном пространстве, стенке кишечника. В отличие от гематомного типа кровоизлияние в полость суставов возникает крайне редко. Синяки могут быть обширными и болезненными.

Васкулитно-пурпурный тип наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах, легко трансформируется в ДВС-синдром и характеризуется геморрагией в виде симметричной мел-

коточечной сыпи или эритемы на воспалительной основе, возможным присоединением нефрита и кишечного кровотечения.

Ангиоматозный тип развивается в зонах телеангиэктазий (рис. 5), ангиом, артериовенозных шунтов и характеризуется упорными локальными, строго локализованными, геморрагиями, связанными с зонами сосудистой патологии.

#### Геморрагическое нарушение приобретенное или наследственное?

Для ответа на этот вопрос необходимо получить информацию о семейном анамнезе повышенной кровоточивости и о возрасте, в котором появились клинические признаки ГС у пациента.



Рисунок 6. Гематомы при приобретенной гемофилии у пациентки М.  
*Figure 6. Hematomas in acquired hemophilia in patient M.*

Некоторые пациенты знают о конкретном диагнозе, поставленном родственнику первой или второй степени родства; другие могут сообщить о случаях сильного кровотечения в семье, потребовавших хирургического вмешательства или переливания крови [5]. Наличие семейного анамнеза увеличивает вероятность наследственного нарушения свёртываемости крови. Отсутствие семейного анамнеза не исключает вероятность наследственного заболевания. Так, например, 30–40% пациентов с гемофилией А имеют зародышевую мутацию *de novo*, а некоторые аутосомно-рецессивные состояния (тромбастения Гланцмана, болезнь Виллебранда 2N) не проявляются ни у одного из родителей.

Диагностировать наследственное нарушение свертываемости крови можно в любом возрасте. Тяжёлые заболевания, как правило, манифестируются в детстве, но могут быть впервые диагностированы и у взрослых пациентов при легком течении заболевания. Так, лёгкая форма гемофилии или БВ может никак клинически не проявляться до первой травмы или хирургического вмешательства. Некоторые наследственные заболевания имеют дополнительные синдромологические признаки, которые помогают поставить диагноз [1,2,3].

Характер наследования также может указывать на определённый набор заболеваний. Гемофилия А и В наследуется по X-сцепленному типу (матери-носительницы передают больным сыновьям, больные отцы — дочерям-носительницам), болеют в основном лица мужского пола, в то время как болезнь Виллебранда и другие дефициты факторов свертывания наследуются по аутосомно-рецессивному типу и могут встречаться как у мужчин, так и у женщин [5].

Однако, помимо классической формы гемофилии, которой страдают преимущественно мужчины, с манифестаций заболевания, как правило, в детском возрасте, гемофилию можно диагностировать и у женщин. Женщин с патогенным вариантом гена FVIII или FIX называют

облигатными носительницами гемофилии, они могут быть выявлены при анализе семейного анамнеза гемофилии. В категорию облигатных носительниц входят все биологические дочери отца с гемофилией, любая биологическая мать ребенка с гемофилией, у которой есть хотя бы один другой член семьи с гемофилией (то есть её брат, дед по материнской линии, дядя, племянник или двоюродный брат) или член семьи с уже известным статусом носительницы (то есть её мать, сестра, бабушка по материнской линии, тетя, племянница или двоюродная сестра), любая биологическая мать двух и более детей с гемофилией. Зачастую носительницы гемофилии не проявляют симптомов заболевания, поскольку, хотя у них и есть аномальный ген FVIII или FIX на одной из X-хромосом, в другой X-хромосоме содержится неизмененный ген FVIII или FIX, который, как правило, работает и производит уровни фактора на нижней границе нормального диапазона. Тем не менее у определённого процента женщин-носительниц гемофилии уровень активности фактора VIII (FVIII) или фактора IX (FIX) является низким из-за лайонизации (случайного подавления одной из двух X-хромосом; также это называется «инактивацией X-хромосомы»), что может вызвать лёгкую, средне-тяжёлую и даже (в редких случаях) тяжёлую гемофилию. При наличии симптомов женщинам может быть поставлен диагноз «Гемофилия» с определённой степенью тяжести, так же как и мужчинам с гемофилией [3].

Кроме того, существуют приобретённые формы гемофилии (ПГА). ПГА — редкое заболевание, поражающее мужчин и женщин всех возрастов. Обычно наблюдается два пика заболеваемости ПГА: один связан с беременностью, а другой — с пожилым возрастом (старше 60 лет). Примерно у половины пациентов с ПГА наблюдаются сопутствующие заболевания, чаще всего другие аутоиммунные заболевания или злокачественные опухоли. Примерно в 1–5% случаев ПГА диагностируется во время

беременности или в течение 1 года после родов. Кровоточивость при ПГА может варьироваться от опасных для жизни кровотечений до незначительных кровотечений или их отсутствия. Подкожные гематомы характерны для ПГА, они могут быть первым признаком заболевания [19].

### Описание клинического случая

Пациентка М., 31 год. Обратилась в связи с появлением синяков на ногах (без причины), на руках — от напряжения рук при уборке или приготовлении пищи в течение последних 10 дней. После мытья окон появилась гематома и отёчность в области левого плеча и предплечья (рис. 6), в связи с выраженным болевым синдромом принимала парацетамол в течение двух дней.

2,5 месяца назад естественные роды, первые, на сроке 38 недель, без осложнений. Из сопутствующих заболеваний — хронический гастрит. В анамнезе проявлений ГС у пациентки, а также ближайших родственников не было; лекарственных препаратов, кроме парацетамола, не принимает. При детальном расспросе по шкале ISTH/SSC BAT оценка 8 баллов (норма для женщин — менее 6). Таким образом, на основании изучения данных анамнеза и объективного осмотра, у пациентки заподозрено приобретённое заболевание свертывающей системы крови с гематомным типом кровоточивости, более характерным для дефектов коагуляционного (вторичного) гемостаза. Представлены результаты анализов. В ОАК признаки гипохромной микроцитарной анемии легкой степени: гемоглобин — 117 г/л, эритроциты —  $4,2 \times 10^{12}/л$ , MCV 78, MCH MCHC, лейкоциты —  $4,9 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $189 \times 10^9/л$ . В коагулограмме выраженное удлинение АПТВ: АПТВ — 117,2 сек. (норма — 25,4–36,9), результат проверен дважды, протромбиновое время — 10,7 сек (норма — 10–13,2 сек), протромбин по Квику — 93% (норма — 80–133%), фибриноген — 4,3 (норма 2–4 г/л), тромбиновое время — 13,8 сек. (норма — 10,3–16,6).

С учётом типа кровоточивости, удлинения АПТВ, характеризующего внутренний путь свертывания крови, рекомендовано определение активности факторов VIII, IX, XI, проведение теста смешивания, определение ингибиторов фактора VIII, IX. Выявлено выраженное снижение активности VIII фактора — 1% (норма — 50–150%), уровень факторов IX, XI, в пределах нормальных значений. Ингибитор фактора VIII составил 12 ед. Бетесда/мл (норма — 0–0,6). Таким образом, по результатам проведённого обследования пациентке установлен диагноз «Послеродовая приобретённая гемофилия».

### Какие тесты нужно выполнить и как их интерпретировать?

Основными скрининговыми тестами у пациентов с предполагаемым анамнезом повышенной кровоточивости являются активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), количество тромбоцитов. Результаты этих тестов позволяют сузить пространство диагностического поиска и выбрать дальнейшие методы исследования [1,2,3,20].

Чаще всего встречаются следующие изменения:

**Удлинение АЧТВ** у пациентов с повышенной кровоточивостью может быть при дефиците факторов внутреннего пути свертывания крови VIII, IX и XI. Наследственный дефицит факторов VIII или IX свидетельствует о наличии гемофилии А или В. Дефицит фактора XI сопровождается различными типами кровоточивости, часто связан с послеоперационным кровотечением. Приобретённые ингибиторы факторов будут проявляться внезапным началом кровотечения. Редко удлинение АЧТВ наблюдается при БВ при снижении уровня фактора VIII ниже 30%. У пациентов без геморрагических проявлений в анамнезе либо с историей тромбозов повышение АЧТВ может быть связано с присутствием волчаночного антикоагулянта и требует исключения антифосфолипидного синдрома. Дефицит фактора XII также может сопровождаться удлинением АЧТВ без клинических проявлений повышенной кровоточивости.

Удлинение ПВ характерно для изолированного дефицита фактора VII. Для адекватного гемостаза требуется уровень фактора VII всего 5–10%, поэтому незначительное удлинение ПВ либо повышение международного нормализованного отношения (МНО) (менее 3) редко сопровождаются ГС.

Удлинение ПВ и АЧТВ встречается при сочетанном дефиците факторов внешнего и внутреннего либо снижении активности факторов общего пути свертывания крови. Характерно для редких дефицитов факторов X, V и II. Более частыми причинами удлинения как ПВ, так и АЧТВ являются заболевания печени, ДВС-синдром.

Снижение количества тромбоцитов необходимо проводить дифференциальную диагностику между ИТП и вторичными тромбоцитопениями. Геморрагические проявления микроциркуляторного типа при нормальном числе тромбоцитов в периферической крови требуют выполнения тестов, характеризующих функцию тромбоцитов.

В зависимости от результатов скрининговых тестов назначаются дополнительные исследования, например, активность факторов свертывания крови, антигены факторов, исследование функции тромбоцитов, интегральные тесты и т.д.

Нормальные результаты исследования на начальном этапе могут исключить множество нарушений свертываемости. Однако это не относится к болезни Виллебранда, которая является заболеванием, при котором дефицит фактора VIII часто оказывается недостаточным для продления АЧТВ. Пациентов с нормальными результатами первичных исследований и с наличием симптомов или признаков кровотечения и отягощённым семейным анамнезом нужно обследовать на БВ с помощью определения антигена фактора фон Виллебранда (ФВ) в плазме, ристоцетин-кофакторной активности (непрямой тест функции ФВ), типа мультимера ФВ и уровня фактора VIII [1,2,3,20].

Проводя дифференциальную диагностику врачу необходимо помнить о различных причинах ГС и исключать при наличии соответствующей симптоматики такие состояния, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, геморрагические лихорадки другой этиологии, лептоспироз, сыпной тиф, гломерулонефрит, ге-

моррагический васкулит, грипп, сепсис, уремический синдром и т.д. Наличие дополнительных симптомов при осмотре, например, лимфоаденопатии или спленомегалии, может помочь установить диагноз, сопровождающийся клиникой повышенной кровоточивости. Очень важным является уточнение лекарственного анамнеза, а именно приём антикоагулянтов, антиагрегантов либо других препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, в том числе растительных препаратов и биологически активных добавок.

Необходимо помнить, что нарушения системы гемостаза (тромбозы, кровотечения и диссеминированное внутрисосудистое свертывание) играют важную роль в танатогенезе (являются причиной смерти) при самых разных хирургических и терапевтических заболеваниях. Клиницисту отводится важная роль в диагностике и лечении, что требует знания современных руководств, клинических рекомендаций, инструкций, стандартов и других регламентирующих документов [1,2,3].

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Баркаган З.С. *Геморрагические заболевания и синдромы*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина; 1988. Barkagan Z.S. *Gemorragicheskie zabolevaniya i sindromy*. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsina; 1988. (In Russ.)
2. Руководство по гематологии: в 3т. Т. 3. под ред. Воробьева А.И. Москва: Ньюдиамед; 2005. Vorob'ev A.I., ed. *Rukovodstvo po gematologii: v 3t. T. 3.* Moscow: N'yudiamed; 2005. (In Russ.)
3. *Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика: национальное руководство*. Под ред. Рукавицына О.А., Игнатъева С.В. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2024. Rukavitsyn O.A., Ignat'ev S.V., eds. *Sistema gemostaza. Teoreticheskie osnovy i klinicheskaya praktika: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR – Media; 2024. (In Russ.)
4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Буланов А.Ю., Воробьева Н.А., Еременко А.А., Кузовлев А.Н., и др. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2024;(1):7–46. Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Bulanov A.Y., Vorobyova N.A., Eremenko A.A., Kuzovlev A.N., et al. Perioperative management of patients with hemostatic system disorders. Methodological recommendations of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists" and the National Association of Specialists in Thrombosis, *Clinical Hemostasiology and Hemorheology. Annals of Critical Care*. 2024;(1):7–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-7-46>.
5. DeLoughery TG. *Hemostasis and Thrombosis*. Fourth Edition. Springer; 2019.
6. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):2063-2065. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x>
7. Kalot MA, Husainat N, Tayiem S, El Alayli A, Dimassi AB, Diab O, Abughanimeh O, Madoukh B, Qureini A, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom JCJ, Jacobs-Pratt V, McLintock C, Montgomery R, O'Donnell JS, Sidonio R, Brignardello-Petersen R, Flood V, Connell NT, James PD, Mustafa RA. Bleeding assessment tools in the diagnosis of VWD in adults and children: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2021;5(23):5023-5031. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004368>
8. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussell JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121(14):2596-2606. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442392>
9. Яфوشкина Т.Ю., Флоринский Д.Б., Пшонкин А.В., Федорова Д.В., Поletaев А.В., Серегина Е.А., и др. Оценка чувствительности и специфичности детского опросника кровоточивости при различных геморрагических заболеваниях. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):35–41. Yafoshkina T.U., Florinskiy D.B., Pshonkin A.V., Fedorova D.V., Poletaev A.V., Seregina E.A., et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of the Pediatric bleeding questionnaire in various hemorrhagic disorders. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(3):35–41. (In Russ.)

- <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-35-41>
10. Клинические рекомендации «Аномальные маточные кровотечения» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2024).  
Klinicheskie rekomendatsii «Anomal'nye matochnye krvotecheniYA» (utv. Ministerstvom zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2024). (In Russ.)
  11. *Heavy menstrual bleeding: assessment and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.  
PMID: 29634173.
  12. Rodeghiero F, Kadir RA, Tosetto A, James PD. Relevance of quantitative assessment of bleeding in haemorrhagic disorders. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:68-75.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01714.x>
  13. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3-22.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011>
  14. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e391-e415.  
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.007>
  15. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6):1143-1148.  
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04265.x>
  16. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В., Ахтямов И.Ф., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296.  
Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, Apkhanova T.V., Akhmetzyanov R.V., Akhtyamov I.F., et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152-296. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/flebo202317031152>
  17. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. *Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Практическое пособие*. 2018. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. *Algoritmy i shkaly riska tromboza i krvotecheniya v kardiologii i nevrologii. Prakticheskoe posobie*. 2018. (In Russ.)
  18. Neutze D, Roque J. Clinical Evaluation of Bleeding and Bruising in Primary Care. *Am Fam Physician*. 2016;93(4):279-286. PMID: 26926815.
  19. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Minno G, d'Oiron R, Salaj P, Jiménez-Yuste V, Huth-Kühne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791-1801.  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771>
  20. Moenen FCJ, Nelemans PJ, Schols SEM, Schouten HC, Henskens YMC, Beckers EAM. The diagnostic accuracy of bleeding assessment tools for the identification of patients with mild bleeding disorders: A systematic review. *Haemophilia*. 2018;24(4):525-535.  
<https://doi.org/10.1111/hae.13486>

## Информация об авторах

**Бурнашева Ева Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0001-7818-4776; burnash-eva@yandex.ru.

**Шатохин Юрий Васильевич**, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0003-0002-2246-2858; shatokhin-yv@yandex.ru.

**Снежко Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0003-0688-0435; i.snezhko@mail.ru.

**Мацуга Андрей Александрович**, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-3557-3373; andrey.matsuga@yandex.ru.

**Рябикина Елена Витальевна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0001-7382-8827; ryabikel@mail.ru.

**Дегтерева Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-3286-3930; e.degtтерева@mail.ru.

## Information about the authors

**Eva V. Burnasheva**, MD, PhD, Associate professor, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0001-7818-4776; burnash-eva@yandex.ru.

**Yurii V. Shatokhin**, MD, PhD, Prof. Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0003-0002-2246-2858; shatokhin-yv@yandex.ru.

**Irina V. Snezhko**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0003-0688-0435; i.snezhko@mail.ru.

**Andrey A. Matsuga**, hematologist of the State Budgetary Institution RO "CDC "Health" in Rostov-on-Don", Associate professor, Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0002-3557-3373; andrey.matsuga@yandex.ru.

**Elena V. Ryabikina**, MD, PhD, Associate professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0001-7382-8827; ryabikel@mail.ru.

**Elena V. Degtereva**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-3286-3930, e.degtтерева@mail.ru.

Получено / Received: 26.02.2025

Принято к печати / Accepted: 16.05.2025

© Коллектив авторов, 2024  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-118-128

## ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИЕЛОПАТИЙ

Ю.Н. Сорокин, Е.Ю. Сорокина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Несмотря на гетерогенную этиологию миелопатий и стереотипность основных клинических проявлений поражения спинного мозга, патогномоничные клинические особенности, признаки вовлечения экстраспинальных структур, особенности течения патологического процесса, различия представления очагов поражения на сагиттальных и аксиальных магнитно-резонансных изображениях и данные лабораторной диагностики позволяют проводить дифференциальную диагностику как между воспалительными и невоспалительными формами, так и внутри самих этих групп.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, расстройства спектра оптиконейромиелита, миелит, миелопатия, магнитно-резонансная томография.

**Для цитирования:** Сорокин Ю.Н., Сорокина Е.Ю. Особенности дифференциальной диагностики воспалительных и невоспалительных миелопатий. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2025;6(2):118-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-118-128.

**Контактное лицо:** Юрий Николаевич Сорокин, sorokin.yuri@bk.ru.

## PECULIARITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY AND NONINFLAMMATORY MYELOPATHIES

Yu.N. Sorokin, E.Yu. Sorokina

FSBEI of HE "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Despite the heterogeneous etiology of myelopathies and the stereotyping of the main clinical manifestations of spinal cord lesions, pathognomonic clinical features, signs of involvement of extraspinal structures, features of the course of the pathological process, differences in the presentation of lesions on sagittal and axial magnetic resonance images and laboratory diagnostic data allow differential diagnosis between both inflammatory and non-inflammatory forms, and within these groups themselves.

**Keywords:** multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, myelitis; myelopathy, magnetic resonance imaging.

**For citation:** Sorokin Yu.N., Sorokina E.Yu. Peculiarities of differential diagnostics of inflammatory and noninflammatory myelopathies. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2025;6(2):118-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-118-128.

**Corresponding author:** Yuri N. Sorokin, sorokin.yuri@bk.ru.

### Классификация и клинические проявления миелопатий

Изолированные поражения спинного мозга в клинической практике встречаются относительно нечасто, при этом в этиологическом отношении миелопатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний (табл.), что требует проведения широкой дифференциальной диагностики не только между воспалительными и невоспалительными формами, но и внутри самих этих групп [1–3]. В случае невозможности установления конкретной причины миелопатия расценивается как идиопатическая.

Несмотря на широкий спектр этиологии, основные клинические проявления собственно поражения спинного мозга достаточно стереотипны. В зависимости от уровня поражения развиваются симметричные или асимметричные спастические или вялые парезы/параличи конечностей (верхних и/или нижних), сенсорные расстройства сегментарного или проводникового типа, в том числе сенситивная атаксия, при двустороннем поражении — дисфункция мочевого пузыря или кишечника и сексуальная дисфункция. При этом избирательное поражение белого вещества может быть признаком рассеянного склероза (РС), подострой комбинированной дегенерации, паранеопластической ми-

## Этиологическая классификация миелопатий [1–3]

## Etiological classification of myelopathies [1–3]

1. Невоспалительные миелопатии:
  - 1) компрессионные/травматические;
  - 2) сосудистые;
  - 3) нейродегенеративные;
  - 4) токсические/дисметаболические;
  - 5) неопластические.
2. Воспалительные миелопатии:
  - 1) инфекционные;
  - 2) иммуноопосредованные:
    - острый рассеянный энцефаломиелит;
    - клеточно-ассоциированные заболевания:
      - рассеянный склероз и заболевания спектра рассеянного склероза (прогрессирующий солитарный склероз и чисто рецидивирующий короткий миелит);
    - антитело-ассоциированные миелопатии:
      - AQP4+ расстройства спектра оптиконеуромиелита;
      - MOG-ассоциированные расстройства;
      - GFAP-астроцитопатия;
    - ассоциированные с системными аутоиммунными заболеваниями;
    - связанные со специфическими аутоантителами:
      - идиопатические (поствакцинальные и постинфекционные);
      - паранеопластические (изолированные (идиопатические) и с антителами к злокачественным новообразованиям);
    - связанные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек и TNF-2

**Примечание:** AQP4+ — аквапорин-4-положительный; GFAP — glial fibrillary acidic protein; MOG — myelin oligodendrocyte glycoprotein; TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

**Note:** AQP4+ — aquaporin-4-positive; GFAP — glial fibrillary acidic protein; MOG — myelin oligodendrocyte glycoprotein; TNF-α — tumor necrosis factor-α

елопатии и радиационного миелита, а преимущественное поражение серого вещества может быть проявлением инфаркта спинного мозга, вирусного миелита или MOG-ассоциированного заболевания [4, 5].

Вместе с тем некоторые заболевания, помимо типичной симптоматики миелопатии, имеют достаточно патогномоничные клинические особенности или признаки вовлечения экстра-спинальных структур. Например, диагностике болезни Бехчета способствует выявление сопутствующих системных проявлений, которые включают наличие язв в полости рта или на половых органах, дерматологические изменения (папуло-пустулезные поражения, узловатая эритема, патергическая реакция), увеит и сосудистые поражения (флебит, артериальный тромбоз, тромбоз крупных вен, аневризма).

Для AQP4+ расстройств спектра оптиконеуромиелита (AQP4+ РСОНМ) характерными симптомами являются некупируемые в течение

дней или нескольких недель тошнота, рвота, непреодолимая икота (за счёт вовлечения «самого заднего поля — области *area postrema* в дорсальных отделах продолговатого мозга), нейропатические боль, зуд или развитие болезненных пароксизмальных тонических мышечных спазмов (короткие, длительностью 15–60 сек., эпизоды произвольных сокращений сгибателей и разгибателей конечностей или мышц туловища несколько раз в день, иногда провоцируемые движением), а для MOG-ассоциированных расстройств (MOG-АР) — вялые парезы с арефлексией и стойкое нарушение функции тазовых органов (за счёт вовлечения конуса спинного мозга). В целом фенотип MOG-АР намного шире, чем фенотип AQP4+ РСОНМ, при этом миелит является основным клиническим признаком. При AQP4+ РСОНМ могут наблюдаться клинические проявления, предполагающие демиелинизацию, — феномен Утхоффа и симптом Лермитта (как и при РС), а

также (изредка) симптомы вовлечения конуса спинного мозга [3].

Поражение зрительного нерва со снижением остроты зрения и болью в глазах, усиливающейся при движениях глаз, в начале заболевания чаще отмечается при MOG-AP (50-65%) по сравнению с AQP4+ РСОНМ (35%), при этом двустороннее одновременное поражение зрительных нервов часто встречается в обоих случаях — 5-84% и 17-82% соответственно [6]. Для MOG-AP характерно наличие боли в глазах до начала потери зрения, отёк диска зрительного нерва, полное или почти полное восстановление остроты зрения в последующем и отсутствие вовлечения хиазмы, в отличие от AQP4+ РСОНМ.

При GFAP-астроцитопатии изолированный миелит встречается только в 4-5% случаев, как основной синдром — в 11%, а как одно из проявлений менингоэнцефаломиелита — у 30% пациентов. При этом миелиту часто сопутствует папиллит диска зрительного нерва, клинически проявляющийся нечёткостью зрения [3, 7].

Одним из основных имитаторов воспалительных миелопатий является инфаркт спинного мозга. В 72% при спинальном инфаркте отмечается интенсивная боль в спине или в конечностях, что связывают с раздражением спиноталамического тракта или с патогенетическим механизмом развития (фиброзно-хрящевая эмболия, расхождение артерий) [8, 9]. Важное значение имеют выявление сердечно-сосудистых факторов риска, факт проведения анестезии, медицинских манипуляций на позвоночнике или аорте.

Другими имитаторами воспалительных миелопатий чаще всего являются метаболические нарушения (митохондриальные расстройства, дефицит витамина B12 и меди), спондилогенная миелопатия, спинальная дуральная артериовенозная фистула, интрамедуллярные опухоли спинного мозга (первичные, такие как эпендимомы, астроцитомы, или метастатические). Невоспалительные миелопатии чаще отмечаются у лиц мужского пола и более старшего возраста ( $p < 0,001$  в обоих случаях) [10].

В связи с однотипностью спинальной клинической симптоматики в случае отсутствия экстраспинальных проявлений при проведении дифференциальной диагностики важное значение имеют острота развития и особенности дальнейшего течения патологического процесса, изменения сыворотки крови и ликвора, количество очагов поражения при магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенности их продольного распространения и расположения в аксиальной плоскости спинного мозга на МРТ-изображениях, специфические паттерны контрастного усиления и последующая динамика МРТ-изменений [1, 2, 11].

## Особенности течения миелопатий

Одним из наиболее важных факторов дифференциальной диагностики является временной профиль развития симптоматики — период от начала заболевания до максимальной выраженности симптомов (надир) [12]. Для иммуноопосредованных или инфекционных миелопатий типично острое или подострое начало заболевания с достижением максимальной выраженности клинической картины в течение 6-48 часов или 2-21 день соответственно. Среди инфекционных миелопатий подострое развитие симптоматики особенно характерно при вирусной этиологии (вирус ветряной оспы, простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Западного Нила, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), энтеровирус), реже — при бактериальных или паразитарных возбудителях [3, 13, 14].

Для вирусов типично поражение преимущественно вещества спинного мозга и нервных корешков или провоцирование развития вторичного иммунного воспаления. Бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции характеризуются образованием абсцессов, гранул и кист, что может сопровождаться вторичной компрессией спинного мозга, напоминая деструктивное поражение при остеомиелите [15].

В целом диагноз «Инфекционное заболевание» должен быть полностью определён на основании клинической картины, анамнестических и лабораторных данных. При этом лихорадка и продромальные системные симптомы не являются специфичными для инфекции и могут выявляться при AQP4+ РСОНМ, активных системных воспалительных заболеваниях, паранеопластических и GFAP-миелопатиях. В то же время, несмотря на достижения мультимодальных методов визуализации и лабораторной диагностики, при подозрении на инфекционную и параинфекционную этиологию миелопатии конкретный возбудитель часто остается неидентифицированным [16, 17].

Для иммуноопосредованных миелопатий типична большая вероятность развития рецидивов. При AQP4+ РСОНМ она достигает 90%, при этом рецидивы характеризуются тяжёлой инвалидизацией (в целом выше, чем при РС) и часто неполным восстановлением со ступенчатым накоплением инвалидности. В группе MOG-AP рецидивы реже наблюдаются при фенотипе миелита (16-23%), чем при фенотипах оптического неврита (28-91%) и оптиконеуромиелита (50%) Они также проявляются тяжёлой инвалидизацией, но восстановление после рецидива обычно полное или почти полное, а долгосрочные результаты часто благоприятны с меньшим накоплением инвалидности. При GFAP-

астроцитопатиях рецидивы могут возникать в 20–50% случаев [3].

Рецидивы при РС обычно имеют лёгкую или умеренную степень тяжести и часто являются субклиническими. Клинически проявляющиеся рецидивы в большинстве случаев обычно заканчиваются полным или почти полным клиническим выздоровлением на этапе ремиттирующего течения РС, однако накопление инвалидности отмечается не только во время рецидивов, но и в неактивную фазу заболевания. При этом наличие бессимптомных МРТ-поражений спинного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом ассоциируется с повышенным риском более высокой инвалидности через 5 лет, а у пациентов с радиологически изолированным синдромом — с более высоким риском соответствия диагностическим критериям РС и развития первично-прогрессирующего течения заболевания [18].

Реже острое или подострое начало может быть связано с невоспалительными причинами при дисметаболических миелопатиях, гематомах или мальформациях. Острое или чаще подострое развитие неврологического дефицита с неспецифической симптоматикой, предшествующей болью в спине и явлениями «миелогенной перемежающейся хромоты» характерно для венозных инфарктов спинного мозга, развивающихся при наличии спинальной артериовенозной фистулы твердой мозговой оболочки [8].

Сверхострое начало с развитием максимума выраженности клинической картины в течение менее чем 4–6 часов характерно для некротизирующих паранеопластических миелопатий. При этом альтернативным невоспалительным диагнозом могут быть острая травма или инфаркт спинного мозга, а также метастазы в спинной мозг (наиболее часто развивающиеся из лёгких и молочных желез). В то же время темп развития ишемии спинного мозга может варьироваться от сверхострого и острого до подострого и хронического (в течение нескольких недель). Также сверхостро (в течение нескольких часов) может развиваться токсическая миелопатия после интраназального введения героина [17, 19].

Острые и сверхострые процессы за счёт механизмов спинального шока проявляются низким мышечным тонусом и арефлексией (выявление четкого уровня сенсорных расстройств на туловище должно вызывать подозрение в отношении центрального, а не периферического поражения), а подострые — спастическим повышением мышечного тонуса, гиперрефлексией и патологическими рефлексиями.

Хроническое прогрессирующее течение миелопатического синдрома (более 3 недель — месяцы-годы) чаще наблюдается в случае прогрес-

сирующего РС и солитарного склероза, реже — при саркоидозе, паранеопластических миелопатиях, болезни Бехчета, GFAP-астроцитопатии. Почти всегда во всех этих случаях миелит сопровождается и поражением головного мозга. При прогрессирующем РС прогрессирующее накопление инвалидности отмечается с начала заболевания (первично-прогрессирующий РС) или после первоначально ремиттирующего течения (вторично-прогрессирующий РС), обычно — в виде прогрессирующих двигательных нарушений, что часто совпадает с развитием очаговых атрофических поражений в боковых столбах спинного мозга. Миелопатия может быть начальным проявлением саркоидоза у 79% пациентов с саркоидозом спинного мозга [20].

Невоспалительными имитаторами иммуноопосредованных или инфекционных миелопатий при наличии прогрессирующего течения заболевания могут выступать спондилогенная миелопатия, дуральная артериовенозная фистула, новообразования спинного мозга и поздняя лучевая миелопатия. При этом хроническое развитие симптоматики в этой когорте наблюдается достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой воспалительных миелопатий [3, 10, 21].

При любом темпе начала и нарастания неврологической симптоматики — от сверхострого до хронического — в первую очередь необходимо исключить сдавление спинного мозга, причинами которого чаще всего являются дегенеративные заболевания позвоночника. Другими причинами компрессии спинного мозга могут быть травма, эпидуральная патология (метастазы, гематома или абсцесс) и интрадуральные опухоли [17, 22].

### Нейровизуализация миелопатий

Особенности спинальной очаговой неврологической симптоматики определяются характером распределения очагов поражения спинного мозга. На основании анатомо-топографической картины и данных нейровизуализации по длиннику спинного мозга различают продольно-распространенный миелит, когда длина очага поражения, измеренная по смежным телам позвонков, составляет 3 и более сегмента в сагиттальной плоскости спинного мозга, и короткий миелит (менее 3 сегментов), а на аксиальных срезах — поперечный миелит, когда очаг поражения по данным МРТ захватывает половину и более поперечника спинного мозга.

Большинство поражений приходится на шейный и грудной сегменты, при некоторых миелопатиях характерно вовлечение и конуса спинного мозга, в связи с чем рекомендуется полная

визуализация спинного мозга для выявления множественных поражений и особенностей регионального распределения очагов, а также определение специфических паттернов расположения очагов поражения и накопления контрастного вещества на сагиттальных и аксиальных МРТ-изображениях.

Развитие поперечного миелита наиболее характерно для иммуноопосредованных и инфекционных миелопатий, а также саркоидоза, но возможно и при тотальной ишемии спинного мозга, спинальной артериовенозной фистуле твердой мозговой оболочки, глиомах и спинальных метастазах (в 9% случаев) [3, 11].

### **Особенности сагиттальных МРТ-изображений спинного мозга при миелопатиях**

Сагиттальные изображения спинного мозга демонстрируют одиночные или множественные интрамедуллярные Т2-гиперинтенсивные очаги поражения спинного мозга, которые распространяются вдоль различного числа смежных тел позвонков и вовлекают серое или белое вещество отдельно или в сочетании.

Локализация очагов поражения в шейном и грудном отделах спинного мозга характерна для РС, AQP4+ РСОНМ, MOG-AP, GFAP-астроцитопатии, саркоидоза, болезни Бехчета и паранеопластических миелопатий. Вовлечение конуса спинного мозга наиболее часто отмечается при MOG-AP, реже — при GFAP-астроцитопатии.

При этом невоспалительные миелопатии также характеризуются вовлечением шейных и грудных сегментов, что наблюдается при инфарктах спинного мозга, дисметаболических миелопатиях (обусловленных дефицитом витамина В12 или меди), спинальных эпендимом, астроцитомах и метастазах. Для спондилогенной миелопатии наиболее характерна шейная локализация, для спинальной дуральной артериовенозной фистулы — грудная. При последней также часто отмечается вовлечение конуса спинного мозга, как и при спинальных эпендиоме и астроцитомах.

Обширные продольные поражения спинного мозга (продольно-распространенный миелит) характерны для большинства иммуноопосредованных миелопатий – AQP4+ РСОНМ, MOG-AP, GFAP-астроцитопатии, саркоидоза, болезни Бехчета, постинфекционных, поствакцинальных и паранеопластических миелопатий, миелопатий при применении ингибиторов иммунных контрольных точек или при системных заболеваниях соединительной ткани, а также возможны как атипичное проявление РС.

При этом для AQP4+ РСОНМ в остром периоде характерны веретенообразное утолщение и отек спинного мозга, а также яркое пятнистое поражение в пределах продольно обширной зоны Т2-гиперинтенсивности, для MOG-AP — линейное распространение очага поражения в передних отделах спинного мозга («вентральная сагиттальная линия»), а для саркоидоза — линейное распространение очага поражения с вовлечением центрального серого вещества и дорсальных столбов спинного мозга («сагиттальный линейный паттерн») [11].

Поражение спинного мозга на МРТ при GFAP-астроцитопатии отмечается в 30–100% случаев и проявляется едва различимыми, неясными, нечеткими Т2-гиперинтенсивными очагами, менее выраженными и с меньшим отеком спинного мозга, чем при AQP4+ РСОНМ, часто продольно обширными и преимущественно центрально расположенными. В 70% случаев отмечается вовлечение конуса спинного мозга [23].

При паранеопластических миелопатиях выявляются протяженные линейные продольные Т2-гиперинтенсивные очаги с симметричным поражением боковых или задних столбов, способные накапливать контраст. Подобные тракто-специфические очаги могут встречаться при дефиците витамина В12 или меди, инфекциях (ВИЧ, сифилис) и некоторых наследственных миелопатиях (связанных с геном DARS2), однако в этих случаях накопления контраста не наблюдается. Имитировать паранеопластические нарушения у пациентов с иммуносупрессией также может миелит, связанный с вирусом ветряной оспы.

Короткие поражения спинного мозга (1–2 сегмента) типичны для РС (обычно множественные) и заболеваний спектра РС — прогрессирующего солитарного склероза и чисто рецидивирующего короткого миелита, а как атипичные проявления возможны при AQP4+ РСОНМ (15% как первый эпизод миелита), MOG-AP (38%), саркоидозе и болезни Бехчета. Большинство острых воспалительных поражений сопровождается отеком и накоплением контрастного вещества [3].

Из невоспалительных миелопатий обширные продольные очаги поражения спинного мозга характерны для дефицитарных состояний (витамины В12, медь), спинальной дуральной артериовенозной фистулы, спинальных эпендимом и астроцитом. Инфаркт спинного мозга, спондилогенная миелопатия и спинальные метастазы характеризуются развитием вариабельных по размеру очагов поражения спинного мозга.

При этом инфаркт спинного мозга чаще развивается на грудном уровне, в отличие от воспалительных миелопатий, чаще поражающих

шейный отдел, и в передних отделах спинного мозга выявляется Т2-гиперденсивная линейная узкая полоса («знак карандаша»). Подтверждением ишемии спинного мозга может быть сопутствующий инфаркт одного из соседних тел позвонков, однако он обнаруживается только в 4–10% случаев. В первый день очаг ишемии может не выявляться, что обуславливает необходимость проведения повторной МРТ через несколько суток.

Наиболее частая локализация спинальной дуральной артериовенозной фистулы — на уровне между Т6–L2 сегментами спинного мозга с частым вовлечением конуса. Протяжённость Т2-гиперинтенсивности не коррелирует со степенью пареза нижних конечностей, сенсорными расстройствами или нарушениями функции сфинктеров. При этом типично увеличение поперечного размера спинного мозга в нижнегрудном отделе, отражающее отёк мозгового вещества, но этот признак всё-таки не является специфическим, поскольку характерен и для других патологических процессов — демиелинизирующих заболеваний, травм и стеноза позвоночного канала вследствие дегенеративных изменений позвоночника. Более специфичный признак — расширенные интрадуральные перимедуллярные вены в виде линейных областей пустоты потока на Т2-изображениях, лучше визуализируемые в режиме миелографии. В случае выраженного отёка спинного мозга вены могут не визуализироваться вследствие масс-эффекта, вследствие чего в половине случаев первоначально выставляется неверный диагноз миелита [11].

Дефицитарные состояния с недостаточностью витамина В12 или меди характеризуются продольно-обширными линейными дорсальными поражениями спинного мозга шейной или грудной локализации, не накапливающими контрастное вещество. Дефицит витамина В12 может имитировать паранеопластические продольно-распространённые миелопатии, Т2-гиперинтенсивные поражения обычно симметричны и ограничиваются задними или латеральными столбами белого вещества. Закис азота деактивирует витамин В12, поэтому её воздействие также может привести к миелопатии с аналогичными признаками, но она более острая, может иногда накапливать контраст, имитируя воспалительную или неопластическую этиологию.

Спинальные эпендимомы часто неправильно диагностируются как АQP4+ РСОНМ. Однако эпендимома визуализируется как Т2-гиперденсивное протяжённое образование с локальным расширением спинного мозга и с расположенной рострально или каудально по

отношению к Т2-гиперденсивной опухоли Т1-гиподенсивной кистой и формированием вокруг последней Т2-гиподенсивного ободка («знак колпачка»), обусловленного отложением гемосидерина вследствие сопутствующего кровотечения.

### **Паттерны накопления контраста на сагиттальных МРТ-изображениях спинного мозга при миелопатиях**

Большинство острых поражений при РС и АQP4+ РСОНМ сопровождается кольцевидным накоплением контраста, при этом во втором случае контрастирование может иметь линзовидную или эллипсоидную форму в сагиттальной проекции (продолговатое крылообразное усиление), чего не наблюдается при РС. В то же время при РС возможно и гомогенное контрастирование. Накопление контраста обычно прекращается в течение 3 месяцев. При МОG-АР выявляется вентральное лептоменингеальное накопление контраста, слабое паренхиматозное, кольцевидное — реже.

Саркоидоз во время острой фазы почти у всех пациентов характеризуется лептоменингеальным и линейным дорсальным субпиальным накоплением контраста, которое простирается на 2 и более последовательных позвоночных сегмента в сагиттальной проекции с возможным контрастным усилением и центрального канала. Лептоменингеальное контрастирование также выявляется на уровне конского хвоста и корешков спинномозговых нервов. В то же время в 10% случаев саркоидоз-ассоциированный миелит может развиваться и как передний, с вентральным субпиальным накоплением контраста в непосредственной близости от области дегенерации межпозвонковых дисков в виде косы — с повторяющимися, не накапливающими контраст пробелами на уровне входа передней спинальной артерии («знак косы») [20].

Для паранеопластических поражений также типично дорсальное линейное накопление контраста на сагиттальных срезах, однако аксиальные проекции показывают тракт-специфичное контрастирование белого вещества проводящих путей (боковые и задние столбы спинного мозга) и спинномозговых корешков, а лептоменингеальное накопление контраста не выявляется.

Кроме этого, вследствие развития отёка спинного мозга АQP4+ РСОНМ и саркоидоз часто неправильно диагностируются как злокачественные новообразования, однако для последних характерно как гомогенное, так и неоднородное контрастирование очага поражения, в случаях же метастатического поражения удлинённый кольцевидный паттерн накопления

контраста отличается более слабым контрастированием центра области накопления контраста по сравнению с периферией, а верхняя или нижняя часть кольца характеризуется более выраженным контрастированием — появлением «пламени» («знак кольца и пламени»). При этом на аксиальных изображениях в 9% случаев в центре зоны контрастирования отмечается точечное более интенсивное накопление контраста — «знак центральной точки», который не встречается у пациентов с первичными опухолями спинного мозга [11].

При болезни Бехчета лептоменингеальное контрастирование выявляется в 30% случаев, но более специфичны МРТ-изменения на аксиальных изображениях. При GFAP-астроцитопатии накопление контраста может быть точечным (50% случаев), пиальным или лептоменингеальным (40%), может включать центральный канал (30%) или конский хвост (20%) [23].

Невоспалительные миелопатии не во всех случаях сопровождаются накоплением контрастного вещества в очаге поражения. При недостаточности витамина B12 или меди контрастирование очагов не возникает. Для спондилогенной миелопатии характерно накопление контраста в виде поперечной полосы, равной высоте или чуть ниже уровня максимальной компрессии спинного мозга («знак блина»), что отражает очаговое нарушение гемато-спинномозгового барьера.

При инфаркте спинного мозга выявляется линейное накопление контраста в передних отделах соответственно очагу поражения на нативной МРТ («знак карандаша»), а для спинальной дуральной артериовенозной фистулы характерен «знак недостающей части» — очаговое отсутствие накопления контраста в гомогенной обширной области контрастирования, что связано с различиями венозного оттока, при этом расширенные интрадуральные перимедуллярные вены визуализируются в виде извивающихся, змеевидных, накапливающих контраст структур на T1-изображениях [11].

### Особенности аксиальных МРТ-изображений спинного мозга при миелопатиях

Аксиальные изображения спинного мозга позволяют изучить характеристики очага поражения и уточнить его локализацию относительно поперечника спинного мозга с выделением 6 паттернов (рис.): центральный (поперечный), периферический, центростремительный, задне-столбовой, избирательное поражение серого вещества, передне-роговой [22].

*Центральный (поперечный) паттерн:* поражение локализовано в центре поперечника

спинного мозга и вовлекает половину и более поперечного сечения (поперечный миелит). Классически связан с AQP4+ РСОНМ, MOG-AP, острым рассеянным энцефаломиелитом, системными воспалительными состояниями, инфекционным миелитом, спинальной дуральной артериовенозной фистулой, облучением. Спондилогенная миелопатия на аксиальных изображениях также может проявляться диффузным вовлечением поперечника спинного мозга.

Как и на сагиттальных изображениях, для AQP4+ РСОНМ характерны яркие пятнистые очаги поражения спинного мозга с интенсивностью T2-сигнала равной или превышающей интенсивность ликвора, отражающие обратимые локальные изменения, связанные с острым воспалением и нарушением гемато-спинномозгового барьера и исчезающие после острой фазы. В то же время такие яркие пятнистые очаги могут обнаруживаться и в 30% случаев инфарктов спинного мозга, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики острых миелопатий.

*Периферический паттерн:* поражение локализовано в белом веществе по всей окружности поперечника спинного мозга или только в отдельных его столбах. Типичен для РС, при распространении на задние корешки необходимо подозрение в отношении нейроборрелиоза и миелита, ассоциированного с вирусами герпеса. При РС возможно также асимметричное парциальное поражение поперечника спинного мозга за счёт клиновидного вовлечения белого вещества боковых или задних столбов.

*Центростремительный паттерн:* поражение развивается из лептоменингеальной части и распространяется в паренхиму спинного мозга. Является классическим проявлением саркоидоза, возможен также при туберкулезе и инфильтративных процессах (метастазы, лимфома). Часто связан со стойким (более 3 месяцев) накоплением контраста.

*Задне-столбовой паттерн:* поражение локализовано в белом веществе задних столбов в виде знака «кроличьи уши» или V-образного шеврона (периферическое тракт-специфичное поражение). Характерен для метаболической и токсической этиологии (дефицит витамина B12 и меди, злоупотребление закисью азота, интоксикация цинком, интратекальное введение метотрексата), паранеопластических состояний, хронических инфекций (спинная сухотка, вакулярная ВИЧ-миелопатия).

При недостаточности витамина B12 или меди возможно вовлечение и боковых столбов, без накопления контраста. Постинфекционные или поствакцинальные миелопатии также отличаются развитием латеральных или дорсаль-

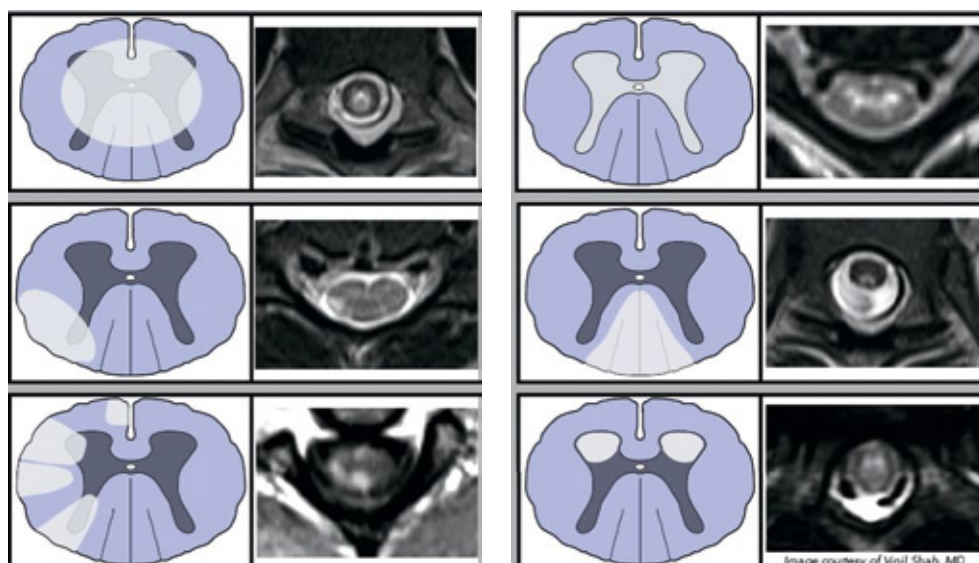


Рисунок. Паттерны поражения поперечника спинного мозга на аксиальных МРТ-изображениях: 1) центральный (поперечный), 2) периферический, 3) центристемитальный, 4) задне-столбовой, 5) избирательное поражение серого вещества, 6) передне-роговой [22]

Figure. MRI patterns of the spinal cord axial involvement: 1) central (transverse), 2) peripheral, 3) centripetal, 4) dorsal column, 5) central gray matter, 6) anterior horns [22]

ных трактопатий с нечастым накоплением контраста.

**Паттерн избирательного поражения серого вещества:** область поражения имеет Н-образную форму («знак Н»). Отмечается при инфаркте спинного мозга, AQP4+ РСОНМ (менее чем в 10% случаев), MOG-AP (в 30% случаев, также может быть диффузным и необязательно ограничивается серым веществом, как и при AQP4+ РСОНМ), передней компрессии спинного мозга, дуральной артериовенозной фистуле, остром вялом миелите после энтеровирусных инфекций, энцефаломиелите, вызванном вирусом Западного Нила. Не бывает при РС.

Для миелопатии, связанной с болезнью Бехчета, типичен «знак бублика» — T2-гиперденсивный очаг почти на все центральное серое вещество в виде кольца с гипоинтенсивным центром (возможно накопление контраста по периферии). Этот признак связывают с нарушением венозного оттока.

При инфаркте спинного мозга в зависимости от полного или неполного поражения бассейна передней спинальной артерии отмечается также вовлечение передних 2/3 поперечника спинного мозга, возможен и синдром монолатерального поражения половины спинного мозга (синдром Броун-Секара ишемического генеза).

**Передне-роговой паттерн:** поражение локализовано избирательно в сером веществе передних рогов в виде знака «змеиные глаза» или «совиные глаза». Наблюдается при инфаркте

спинного мозга, компрессионных, токсических миелопатиях, паранеопластическом миелите, инфекционных миелитах (полиовирус, энтеровирус, вирус Западного Нила). В целом при инфаркте спинного мозга осевая локализация поражения и картина визуализации могут быть различными по длине поражения, один инфаркт может иметь несколько моделей [9].

#### Паттерны накопления контраста на аксиальных МРТ-изображениях спинного мозга при миелопатиях

Как при РС, так и при AQP4+ РСОНМ в 30% случаев наблюдается полное или неполное кольцевидное контрастирование поражений спинного мозга, поэтому его диагностическая ценность в аксиальной проекции для дифференциальной диагностики этих заболеваний ограничена.

При саркоидозе отмечается дорсальное субпиальное накопление контраста, которое обычно расширяется внутрь с контрастированием центрального канала и образованием формы трезубца («знак трезубца»). Накопление контраста остается стойким в течение двух месяцев после начала клинических проявлений более чем у 90% пациентов, сохраняется после шести месяцев и полностью исчезает через 1 год и более.

Паранеопластические миелопатии, в отличие от дисметаболических, демонстрируют трактоспецифическое накопление контраста в боковых и задних столбах в 30–50% случаев.

При инфаркте спинного мозга накопление контраста выявляется в подостром периоде в передних рогах («симптом совы или змеиного глаза» или «знак Н»), которые возможны также при AQP4+ РСОНМ. При более выраженной ишемии выявляется более обширное гомогенное контрастирование соответственно зоне кровоснабжения спинальной артерии.

Для спинальной дуральной артериовенозной фистулы характерно однородное накопление контраста на аксиальных изображениях, гомогенное центральное контрастирование расширенных интрадуральных вен, которые обычно расположены на дорсальной поверхности спинного мозга, однако в случае шейной локализации могут располагаться и вентрально.

Спондилогенная миелопатия на аксиальных изображениях характеризуется контрастированием периферической области поперечника спинного мозга и выглядит как окружность, вовлекающая периферическое белое вещество и не затрагивающая центральное серое вещество. После хирургической декомпрессии способность накапливать контраст со временем уменьшается, но полное исчезновение может занять от нескольких месяцев до нескольких лет [11].

### Последующая динамика МРТ-изменений

Причина поражения спинного мозга после окончания острой фазы всё-таки может остаться неизвестной даже при адекватной нейровизуализации и достаточном лабораторном обследовании. В связи с этим необходимо проведение повторных МРТ-исследований для постановки правильного диагноза и понимания патогенеза заболевания.

При AQP4+ РСОНМ у трети пациентов в течение трёх месяцев продольно обширные поражения подвергаются фрагментации на множественные короткие очаги, которые через 6 и более месяцев от начала заболевания уменьшаются в размерах с возможным разрешением в последующем, но с развитием атрофии спинного мозга вплоть до выраженной в отдалённом периоде. Новые очаги или увеличение бессимптомных Т2-поражений наблюдаются редко (3–13% случаев), однако в целом риск рецидива после первого клинического эпизода является очень высоким (70–80%) даже после 5 лет ремиссии [3, 6].

Для MOG-AP при последующем наблюдении в течение 3–6 и более месяцев характерно полное исчезновение большинства Т2-очагов (67–79% случаев), что объясняет отсутствие вторичного прогрессирующего течения и в целом даёт хороший долгосрочный прогноз. Появление новых очагов или увеличение бессимптомных

Т2-поражений является также редким (3–14% случаев), как и частота клинических рецидивов (3%) [6].

При РС с наступлением ремиссии типично уменьшение размеров Т2-гиперденсивных очагов в спинном мозге и прекращение накопления контраста, но полностью они редко исчезают. Выявляется очаговая атрофия спинного мозга в местах предшествующей воспалительной демиелинизации. Для РС рецидивирование является характерным, особенно при применении лекарственных средств низкой или умеренной эффективности.

GFAP-астроцитопатия, болезнь Бехчета и саркоидоз также характеризуются уменьшением спинальных очагов с возможным развитием очаговой атрофии спинного мозга. В то же время в 20–50% случаев GFAP-астроцитопатии наблюдается рецидивирующее течение заболевания. У некоторых пациентов с болезнью Бехчета отмечается полное исчезновение очагов.

### Лабораторная диагностика

Острое или подострое развитие синдрома поражения спинного мозга требует проведения всего доступного спектра лабораторной диагностики инфекционного, аутоиммунного, паранеопластического или дисметаболического процесса. При хроническом развитии миелопатии необходимо исключение прогрессивного РС и системных аутоиммунных заболеваний.

Характерной особенностью РС является наличие интратекального синтеза IgG в виде повышенного индекса IgG или олигоклональных групп IgG в ликворе, выявляемое более чем в 85% случаев. При AQP4+ РСОНМ и MOG-AP олигоклональные группы IgG обнаруживаются только в 10–20% случаев и могут исчезать во время фазы ремиссии, при саркоидоз-ассоциированной миелопатии — в 23% [20].

Плеоцитоз ликвора до 50 клеток в 1 мм<sup>3</sup> с преобладанием лимфоцитов обычно наблюдается примерно в 50% случаев РС, 14–79% — AQP4+ РСОНМ и 50–75% — MOG-AP. Превышение этого значения отмечается в 13–35% случаев AQP4+ РСОНМ и 19% — MOG-AP (а выше 100 клеток в 1 мм<sup>3</sup> — в 12%) и почти исключает диагноз «РС». При саркоидоз-ассоциированной миелопатии плеоцитоз обнаруживался у 79% пациентов и в среднем составлял 43 клетки (диапазон — 16–88) [18, 20].

Для подтверждения диагноза иммуноопосредованного демиелинизирующего миелита необходимо проведение тестирования на соответствующие антитела. Определение MOG-антител рекомендуется проводить при клинической картине и данных нейровизуализации с типичными

для MOG-AP признаками, но атипичными для РС. При этом предпочтительным образцом в настоящее время признана сыворотка крови, а рекомендуемым методом анализа — метод клеточной презентации антигена на живых клетках. Более высокая степень диагностической достоверности определяется более высоким титром MOG-антител ( $>1:100$ ). В то же время одновременное обнаружение MOG-антител в сыворотке и в ликворе наблюдается у 41–87% пациентов, поэтому в подозрительных случаях при их отсутствии в сыворотке крови необходимо проводить тестирование ликвора. Ситуация с определением AQP4-антител аналогична. MOG- и AQP4-антитела являются наиболее часто выявляемыми и наиболее изученными, однако возможны и случаи двойного серонегативного заболевания спектра оптиконеуромиелита, что предполагает наличие ещё не описанных антител. GFAP-антитела необходимо определять в ликворе, что имеет большую чувствительность и специфичность по сравнению с тестированием сыворотки [4, 6, 7, 24–26].

## Заключение

При проведении дифференциальной диагностики воспалительных и невоспалительных миелопатий необходимо учитывать особенности клинических проявлений различных по этиологии синдромов поражения спинного мозга, возможность вовлечения экстраспинальных структур, особенности начала и дальнейшего развития патологического процесса. Особое внимание должно уделяться полноте проведения МРТ-исследования — нейровизуализации всех отделов спинного мозга, анализу как сагиттальных, так и аксиальных проекций с учётом известных паттернов накопления контрастного вещества. Решающее значение для определения этиологии спинального поражения имеет лабораторная диагностика.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

- Sechi E., Flanagan E.P. Evaluation and Management of Acute Myelopathy. *Semin. Neurol.* 2021; 41(05):511-529. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733792>
- Pardo C.A. Clinical Approach to Myelopathy Diagnosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2024;30(1):14-52. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001390>
- Valencia-Sanchez K., Flanagan E.P. Uncommon inflammatory/immune-related myelopathies. *J. of Neuroimmunology.* 2021;361:577750. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577750>
- Jarius S., Aktas O., Ayzenberg I., Bellmann-Strobl J., Berthele A., Giehlhuber K. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J. Neurol.* 2023;270:3341-3368. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11634-0>
- Евтушенко С.К., Скородец А.А., Скородец А.П., Евтушенко О.С. *Избранные лекции по детской и общей неврологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2021. Yevtushenko S.K., Skoromets A.A., Skoromets A.P., Yevtushenko O.S. *Selected Lectures on Pediatric and General Neurology*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2021. (In Russ.)
- Cacciaguerra L., Flanagan E.P. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. *Neurologic Clinics.* 2024;42(1):77-114. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2023.06.009>
- Passeri M., Matthews E., Kammeyer R., Piquet A.L. Update in autoimmune and paraneoplastic myelopathies: Newly described antigen targets and antibody testing. *Front. Neurol.* 2022;13:972143. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.972143>
- Скородец А.А., Афанасьев В.В., Скородец А.П., Скородец Т.А. *Сосудистые заболевания спинного мозга*. СПб.: Политехника, 2019:400.
- Skoromets A.A., Afanasyev V.V., Skoromets A.P., Skoromets T.A. *Vascular diseases of the spinal cord*. St. Petersburg: Polytechnics; 2019. (In Russ.)
- Zalewski N.L., Rabinstein A.A., Krecke K.N., Brown R.D.Jr., Wijidicks E.F.M., Weinshenker B.G. et al. Characteristics of Spontaneous Spinal Cord Infarction and Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):56-63. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2734>
- Murphy O.C., Barreras P., Villabona-Rueda A., Mealy M., Pardo C.A. Identification of specific causes of myelopathy in a large cohort of patients initially diagnosed with transverse myelitis. *J. of the Neurological Sciences.* 2022;442:120425. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120425>
- Cacciaguerra L., Sechi E., Rocca M.A., Filippi M., Pittock S.J., Flanagan E.P. Neuroimaging features in inflammatory myelopathies: A review. *Front. Neurol.* 2022;13:993645. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.993645>
- Barreras P., Fitzgerald K.C., Mealy M.A., Jimenez J.A., Becker D., Newsome S.D. et al. Clinical biomarkers differentiate myelitis from vascular and other causes of myelopathy. *Neurology.* 2018;90:e12-21. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004765>
- Levy M. Immune-Mediated Myelopathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2024;30(1):180-198. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001382>
- Lopez Chiriboga S., Flanagan E.P. Myelitis and other autoimmune myelopathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27(1):62-92. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000900>
- Pfäusler B., Rass V., Lindner A. Infektionen des Rückenmarks und der angrenzenden Strukturen [Infections of the spinal cord and adjacent structures]. *Nervenarzt.* 2023;94(4):287-295. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01439-x>
- Fletcher A.M., Bhattacharyya S. Infectious Myelopathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2024;30(1):133-159.

- <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001393>
17. Marignier R. Acute and subacute myelopathy. *Revue Neurologique*. 2021;177(5):557-566.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.08.003>
18. Fadda G., Flanagan E.P., Cacciaguerra L., Jitrapaikulsan J., Solla P., Zara P., Sechi E. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. *Front. Neurol.* 2022;13:1011579.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1011579>
19. Пономарев Г.В., Скоромец А.А., Краснов В.С., Родионова О.В., Глистенкова Д.Д., Порхун Н.Ф., и др. Сосудистая миелопатия: причины и механизмы, возможности диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):12-16.  
Ponomarev G.V., Skoromets A.A., Krasnov V.S., Rodionova O.V., Glistenkova D.D., Porkhun N.F., et al. Vascular myelopathy: causes and mechanisms, possibilities of diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):12-16. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-12-16>
20. Murphy O.C., Salazar-Camelo A., Jimenez J.A., Barreras P., Reyes M.I., Garcia M.A. et al. Clinical and MRI phenotypes of sarcoidosis-associated myelopathy. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7:e722.  
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000722>
21. Fink J.K. Hereditary Myelopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2021;27(1):185-204.  
<https://doi.org/10.1212/con.0000000000000934>
22. Kranz P.G., Amrhein T.J. Imaging approach to myelopathy: acute, subacute, and chronic. *Radiol. Clin. North. Am.* 2019;57:257-279.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.09.006>
23. Sechi E., Morris P.P., McKeon A., Pittock S.J., Hinson S.R., Weinshenker B.G. et al. Glial fibrillary acidic protein IgG related myelitis: characterisation and comparison with aquaporin-4-IgG myelitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019;90:488-490.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318004>
24. Banwell B., Bennett J.L., Marignier R., Kim H.Jin., Brilot F., Flanagan E.P. et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet. Neurol.* 2023;22(3):268-282.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00431-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00431-8)
25. Saballegue J.D., Tionsong M.P. Rituximab Therapy for Double Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disease. *Cureus* 2024;16(5):e60004.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.60004>
26. Zara P., Dinoto A., Carta S., Floris V., Turilli D., Budhrum A. et al. Non-demyelinating disorders mimicking and misdiagnosed as NMOSD: a literature review. *Eur. J. Neurol.* 2023;30:3367-3376.  
<https://doi.org/10.1111/ene.15983>

#### Информация об авторах:

**Сорокин Юрий Николаевич**, д.м.н., доцент; профессор кафедры неврологии и восстановительной медицины с курсом остеопатии, ФГБОУ ВО Минздрава России «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9185-4073>, [sorokin.yuri@bk.ru](mailto:sorokin.yuri@bk.ru).

**Сорокина Елена Юрьевна**, старший преподаватель кафедры иностранных языков с курсом латинского языка, ФГБОУ ВО Минздрава России «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия, [lenoklug@mail.ru](mailto:lenoklug@mail.ru).

#### Information about authors:

**Yuri N. Sorokin**, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9185-4073>, [sorokin.yuri@bk.ru](mailto:sorokin.yuri@bk.ru)

**Elena Yu. Sorokina**, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [lenoklug@mail.ru](mailto:lenoklug@mail.ru)

Получено / Received: 24.12.2024

Принято к печати / Accepted: 19.02.2025