

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ТОМ 19
VOL 19

№ 4

2025

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)

THE CLINICIAN

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



СИНДРОМ КАПИЛЛЯРНОЙ УТЕЧКИ

МЕДИЦИНСКАЯ ГРАМОТНОСТЬ

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ САРКОИДОЗ

УВЕРЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ*



Увеличенная скорость растворения и всасывания таблетки за счёт специальных дезинтегрантов в составе^{1,2}



Благоприятный профиль безопасности**



В исследовании наступление обезболивающего эффекта наблюдалось через 20 минут³



Не имеет лекарственного взаимодействия с эстрогенсодержащими препаратами¹



ЭКСПРЕСС-ТЕРАПИЯ БОЛИ



Таблетка растворяется во рту за несколько секунд и не требует запивания водой⁴



Применяется при болевом синдроме сильной и умеренной выраженности⁴

**КЕТОРОЛ®
ЭКСПРЕСС**

Источники:

* Найз® 100 мг зарегистрирован в РФ 19.08.1998. РУ ЛП-№(006398)-(ПГ-РУ). Препарат Найз® 100 мг является лидером по продажам в упаковках среди нимесулидов для перорального приёма, MAT Feb 2025, IQVIA, Россия. Бренд №1 среди нимесулидов в мире по продажам в упаковках – IQVIA, база MIDAS, период MAT Feb 2025.

** В исследованиях наблюдались низкие риски ЖКТ-кровотечений, цереброваскулярных событий⁴⁻⁶.

1. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Найз® 100 мг, ЛП-№(006398)-(ПГ-РУ) от 31.07.2024.

2. Rojas J., Guisao S., Ruge V. Functional Assessment of Four Types of Disintegrants and their Effect on the Spironolactone Release Properties // AAPS PharmSciTech, 2012 Dec; 13 (4): 1054-1062.

3. Кнорринг Г.Ю., Верткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38-42. DOI:

10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42; Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. Научно-практич. ревматология. - 2008. - №1. - С. 55-59.

4. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Apr; 22(4): 365-75. Исследование FVG-GI: 588827 пациентов, принимавших НПВП, 3031 эпизод ЖКТ-кровотечений за 2001-2008 гг.

5. Lapi F., Piccinni C., Simonetti M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. Intern Emerg Med. 2016; 11(1): 49-59. doi: 10.1007/s11739-015-1288-3.

6. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. Consilium medicum. Tom 13. № 9. С. Mattia, S. Ciarcia, A. Muhindo, F. Coluzzi. Nimesulide 25 anni dopo. Minerva Med. 2010. Vol. 101. P. 285-293.

7. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Кеторол® Экспресс, ЛП-№(004669)-(ПГ-РУ) от 19.02.2024.

RI344699-16042025-HCP.

Dr.Reddy's

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

Церетон®

холина альфосцерат

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ 

- УВЕЛИЧИВАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ²⁻⁴
- УСИЛИВАЕТ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ²⁻⁴
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ НЕЙРОРЕЦЕПТОРОВ²⁻⁴
- ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ²⁻⁴

НОВЫЕ УНИКАЛЬНЫЕ¹ ФОРМЫ – УДОБНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ КУРСОВ ТЕРАПИИ²⁻⁴

ЛП-№(000946)-(РГ-РУ)



Раствор для в/в и в/м введения

250 мг/мл 4 мл
ампулы № 3, № 5

РУ ЛП-№(000946)-(РГ-РУ)

11+



Капсулы

400 мг
№ 14, № 28,
№ 56, № 112

РУ ЛП-№(002526)-(РГ-РУ)



6+

ЛП-№(004491)-(РГ-РУ)

Раствор для приёма внутрь

120 мг/мл
флакон 30 мл, 100 мл

РУ ЛП-№(004491)-(РГ-РУ)

1. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 2. Инструкция по медицинскому применению Церетон® раствор для приёма внутрь, ЛП-№(004491)-(РГ-РУ) от 02.02.2024. 3. Листок-вкладыш – информация для пациентов Церетон® капсулы, ЛП-№(002526)-(РГ-РУ) от 13.06.2023. 4. Листок-вкладыш – информация для пациентов Церетон® раствор для в/в и в/м инъекций, ЛП-№(000946)-(РГ-РУ) от 14.02.2023.



ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Юридический адрес: 141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11
Почтовый адрес: 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: +7 (495) 956-29-30; Электронная почта: info@cotex.ru
Претензии потребителей направлять по адресу: электронная почта: pharmacovigilance@cotex.ru
Информация для медицинских и фармацевтических работников.

iClinic

Подробнее
о препарате Церетон®



Реклама



➤ **Первый на российском рынке нимесулид в форме шипучих таблеток^{1,2}**

➤ **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие³**

➤ **По 100 мг нимесулида 2 раза в сутки после еды⁴**

➤ **Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил 15 дней⁴**

1. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=b5TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1,2,3,4,5,6,7,8&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&token=27b9aeb1-b476-461a-8ae6-c80cff8d926e> (дата последнего обращения 08.09.2025) 2. По данным AlphaRM MAT/07/2025 (данные актуальны на 08.09.2025). 3. Rainsford, K.D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide" Inflammopharmacology vol. 14, 3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 4. Общая характеристика лекарственного препарата Нимесил® таблетки шипучие.

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил®, таблетки шипучие от 16.05.2025

Показания к применению: препарат Нимесил® показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет. Терапия острой боли: посттравматической и послеоперационной, сопровождающейся воспалением; при воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как дорсопатии, сопровождающихся болевым синдромом различной локализации (шейный, грудной, поясничный, крестцовый отделы позвоночника); при болевом синдроме в нижней части спины и/или области поясницы; при болевом синдроме, связанном с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе тендинитами, бурситами; при ушибах, растяжениях связок и вывихах суставов; при боли во время менструаций; при зубной боли. Симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом (препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; на прогрессирование заболевания не влияет). Нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду и/или к любому из вспомогательных веществ; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа, околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе в анамнезе; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, с другими НПВП); хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин); прогрессирующее заболевание почек; подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность, активное заболевание печени; алкоголизм; наркотическая зависимость; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы.** Способ применения: внутрь. Таблетку растворить в стакане воды комнатной температуры (образуется суспензия белого или бледно-желтого цвета), полученную суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. Приготовленный раствор хранению не подлежит. Режим дозирования: взрослым назначают по 100 мг нимесулида 2 раза в сутки после еды. Пациенты пожилого возраста: снижать суточную дозу нет необходимости. Применение препарата Нимесил® у детей в возрасте от 0 до 12 лет противопоказано. Режим дозирования у подростков от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 200 мг. Следует назначать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом лечения. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом – 15 дней. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com. RU_NIM-01-2025-v1-print Одобрено 09.09.2025.



Журнал «Клиницист» входит в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 4^{ТОМ 19}
'25

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей. В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

Все статьи рецензируются членами редакционной коллегии и/или внешними экспертами.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19,
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

*Редактор Н.И. Андреева
Корректор А.Д. Жукова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук*

*Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru
Руководитель проекта
Н.В. Семенова, n.semenova@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.*

Условия использования статей в соответствии с лицензией CC BY 4.0. Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Клиницист». Редакция принимает все установленные законом меры

для публикации правомерной и корректной рекламы.

Периодичность: 4 выпуска в год.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Клиницист. 2025. Том 19.

№ 4. 1–96.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Отпечатано в типографии «Фотобук Маркетинг».

107023, Москва, ул.

Электрозаводская, 14, стр 1

Тираж 10 000 экз. Бесплатно

<http://klinists.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Клименко Алеся Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Жилев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины терапевтического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лиля Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических инфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олеко Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и диетологии Института дополнительного образования и профессионального развития ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иваново, Россия)

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии факультета послевузовского профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С.Х. Авадбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемицану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии Университета горного дела и геологии святого Ивана Рильского (София, Болгария)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., заведующая отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Новикова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматических заболеваний Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Научная, справочная и методическая литература

в сотрудничестве с ведущими врачами РФ
и экспертами в медицинской тематике

Печатные издания:

15

научно-практических
рецензируемых
журналов (ВАК и Scopus)

9

газет для врачей
различных
специальностей

- книги и монографии
- справочники
- клинические
рекомендации
- методические указания

Цифровые медиа:

- <https://abvpress.ru/>
- <https://www.medvedomosti.media/>
- <https://netoncology.ru/>
- Мобильное приложение



<https://abvpress.ru>



abv@abvpress.ru

The journal "The Clinician" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of peer-reviewed scientific recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

No 4 VOL. 19
'25

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

The main task of the journal "The Clinician" is presentation of actual information based upon the principals of evidence-based medicine regarding all problems of internal medicine and related specializations. The journal is targeted at broad medical audience, including general practitioners, internists, cardiologists, rheumatologists, pulmonologists, gastroenterologists, neurologists, endocrinologists, physicians of related specializations. The journal contains publications about original clinical studies, scientific reviews, descriptions of clinical cases, lectures for practicing physicians, editorial articles.

All articles are reviewed by members of the editorial board and/or external experts.

FOUNDED IN 2006

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press" 24 Kashirskoe Shosse, Build. 15, Moscow 115478

Publishing office: Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15, Moscow, 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor N.I. Andreeva

Proofreader A.D. Zhukova

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru

Project Manager N.V. Semenova,
n.semenova@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media
ПН No. ФС 77-36931 dated 21 July 2009.*

Terms of use of articles in accordance with CC BY 4.0 license.

The Editorial Board is responsible for publication of promotional content within the framework of the advertising policy of "The Clinician". The Editorial Board complies with all legal measures to publish legitimate and correct advertisements.

Periodicity: 4 issues per year.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Klinitsist. 2025. Vol. 19.
№ 4, 1–96.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2025

10,000 copies.
Free distribution.

Printed in the printing house "Photobook Marketing" 107023, Russia, Moscow, Elektrozavodskaya str., 14, building 1

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Alesya A. Klimenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy of Faculty of Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Associate Professor of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy V. Zhilyaev, MD, PhD, Professor of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Family Medicine Faculty of Internal Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Interdisciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russia)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor of the Department of Pathological Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Endocrinology and Dietetics of the Institute of Additional Education and Professional Development, Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia)

Dmitry A. Napalkov, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Adviser of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Rheumatology of the Faculty of Postgraduate Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Professor of the Department of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the course of Polyclinic Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center "Erebuni", Head of the Department of Rheumatology, Acad. S.H. Avdalybekyan National Institute of Health of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology and Nephrology, N. Testemitanu Chisinau State University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail oğlu Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center "AYAN", Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E.E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

SCIENTIFIC EDITORS

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Arfenya E. Karamova, PhD, Head of the Department of Dermatology, State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Anna V. Novikova, PhD, Associate Professor of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, Researcher in the Research Laboratory of Rheumatic Diseases, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

З.Т. Раджапова, Т.М. Мураталиев

Современные подходы к диагностике острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста 12

А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина, Э.С.Р. Криман, С.Ю. Корчма

Синдром капиллярной утечки — редкое осложнение терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа 19

В.Н. Ларина, Т.А. Матвейчук, Е.В. Ларина

Медицинская грамотность в современной клинической практике (аналитический обзор) 34

Д.Ю. Андрияшкина, В.В. Подопригора, С.С. Камышев, А.А. Клименко

Легочная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: многогранность патогенеза 43

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.Ю. Щекоцихин, А.Н. Рожков, Н.А. Ершова, Ф.Ю. Копылов

Функциональный анализ сетей ген-генных взаимодействий miR-143-3p и miR-181b-5p как регуляторов стабильности коронарных атеросклеротических бляшек. 53

С.А. Пешков, В.О. Поваров

Качество жизни пожилых пациентов после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора при дистанционном и очном вариантах наблюдения 63

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

А.А. Мурадяни, А.В. Аксенова, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко, А.Ю. Черняева, А.Ш. Ахадова, В.А. Заргарян-Смурова

Клиническое наблюдение пациента молодого возраста с генерализованным саркоидозом и поражением сердца. 75

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А.Е. Барулин, О.В. Курушина, Е.П. Черноволенко

Реабилитация после инсульта с акцентом на двигательное и когнитивное восстановление 87

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 96

CONTENTS

REVIEW

Z.T. Radzhapova, T.M. Murataliev

Modern approaches to diagnosis of acute coronary syndrome in elderly and senile patients. 12

A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov, D. Yu. Andriyashkina, E.S.R. Krizan, S. Yu. Korchma

Capillary leak syndrome – rare complication of therapy with immune checkpoint inhibitor 19

V.N. Larina, T.A. Matveychuk, E.V. Larina

Health literacy in contemporary clinical practice (an analytical review) 34

D. Yu. Andriyashkina, V.V. Podoprighora, S.S. Kamyshev, A.A. Klimenko

Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: the multifaceted pathogenesis 43

ORIGINAL INVESTIGATION

D. Yu. Shchekochikhin, A.N. Rozhkov, N.A. Ershova, F. Yu. Kopylov

Functional analysis of gene-gene interaction networks of miR-143-3p and miR-181b-5p as regulators of coronary atherosclerotic plaque vulnerability. 53

S.A. Peshkov, V.O. Povarov

Quality of life of elderly patients after implantation of two-chamber pacemaker during remote and in-person monitoring 63

CASE REPORT

A.A. Muradyants, A.V. Aksenova, N.G. Pravdyuk, A.A. Klimenko, A. Yu. Chernyaeva,

A.Sh. Akhadova, V.A. Zargaryan-Smurova

Clinical case of a young patient with generalized sarcoidosis and heart disease 75

PHARMACOTHERAPY

A.E. Barulin, O.V. Kurushina, E.P. Chernovolenko

Post-stroke rehabilitation with a focus on motor and cognitive recovery 87

INFORMATION FOR AUTORS 96

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K749>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

З.Т. Раджапова¹, Т.М. Мураталиев^{2,3}

¹Межгосударственная образовательная организация высшего образования Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина; Кыргызская Республика, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; Кыргызская Республика, 720020 Бишкек, ул. Ахунбаева, 92;

³Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720040 Бишкек, ул. Т. Молдо, 3

Контакты: Зулфия Тулкуновна Раджапова mztzmr@gmail.com

Старение населения является глобальной тенденцией, и к 2050 г. доля лиц старше 65 лет составит около 16 % населения мира. В Кыргызской Республике за последние 5 лет число пожилых людей увеличилось на 24 %, что определяет рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у лиц пожилого и старческого возраста остается острый коронарный синдром (ОКС). У данной категории пациентов чаще наблюдаются атипичные клинические проявления острых коронарных событий, мультиморбидность, когнитивные и функциональные нарушения, что существенно осложняет диагностику и ведение. В статье представлены современные данные о диагностике ОКС у пожилых пациентов. Особое внимание уделено сложности интерпретации жалоб и анамнестических данных, физикального обследования, а также особенностям анализа электрокардиограммы, где возрастные изменения и сопутствующие патологии нередко маскируют ишемические проявления. Рассмотрена роль высокочувствительного тропонина, определение уровня которого является стандартом диагностики повреждения миокарда, однако у пожилых лиц его прогностическая ценность снижается из-за частого повышения при хронических заболеваниях. Подробно освещены возможности неинвазивных и инвазивных методов визуализации – эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца, коронарной компьютерной томографической ангиографии, а также внутрикоронарных методов – внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии, позволяющих уточнить диагноз и определить тактику лечения. Подчеркивается, что ни один из методов обследования в отдельности не обладает достаточной диагностической точностью у пожилых пациентов. В связи с этим оптимальной стратегией должен быть персонализированный подход, основанный на мультидисциплинарной оценке с учетом когнитивного и функционального статуса, сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов и социальных факторов. Данный подход позволяет повысить своевременность диагностики и эффективность медицинской помощи, обеспечивая более благоприятные исходы у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, пожилой возраст, старческий возраст, диагностика, тропонин, электрокардиография, инвазивный метод, неинвазивный метод

Для цитирования: Раджапова З.Т., Мураталиев Т.М. Современные подходы к диагностике острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста. Клиницист 2025;19(4):12–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K749>

Modern approaches to diagnosis of acute coronary syndrome in elderly and senile patients

Z. T. Radzhapova¹, T. M. Murataliev^{2,3}

¹1st President of the Russian Federation B. N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyz Republic;

²I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; 92 Akhunbaeva St., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic;

³Mirsaid Mirрахимов National Center of Cardiology and Internal Medicine, Ministry of Health of Kyrgyz Republic; 3 T. Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyz Republic

Contacts: Zulfiia Tulkunovna Radzhapova mztzmr@gmail.com

Population aging is a global trend, and by 2050, the proportion of people over 65 years old is expected to be approximately 16 % of the world's population. In the Kyrgyz Republic, the number of elderly people has increased by 24 % over the past five years, leading to an increase in the prevalence of cardiovascular diseases. Acute coronary syndrome (ACS) remains one of the leading causes of morbidity and mortality in the elderly. Since this category of patients often exhibits atypical clinical manifestations, multimorbidity, and cognitive and functional impairment, this significantly complicates diagnosis and management. This article presents current data on the diagnosis of ACS in elderly patients. Particular attention is paid to the complexity of interpreting complaints and anamnestic data, physical examination, and the specifics of electrocardiogram analysis, where age-related changes and comorbidities often mask ischemic manifestations. The role of high-sensitivity troponin, the standard for diagnosing myocardial injury, is discussed. However, in the elderly, its prognostic value is reduced due to frequent elevations associated with chronic diseases. The capabilities of noninvasive and invasive imaging methods – echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, coronary computed tomography angiography, as well as intracoronary methods such as intravascular ultrasound and optical coherence tomography allowing for a more precise diagnosis and treatment strategy are discussed in detail. It is emphasized that no single imaging method offers sufficient diagnostic accuracy in elderly patients. Therefore, the optimal strategy should be a personalized approach based on a multidisciplinary assessment that takes into account cognitive and functional status, comorbidities, geriatric syndromes, and social factors. This approach improves the timeliness of diagnosis and the effectiveness of medical care, ensuring more favorable outcomes in elderly and senile patients with ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, elderly, senile age, diagnostics, troponin, electrocardiography, invasive method, non-invasive method

For citation: Radzhapova Z.T., Murataliev T.M. Modern approaches to diagnosis of acute coronary syndrome in elderly and senile patients. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(4):12–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K749>

Введение

По данным Организации Объединенных Наций, к 2050 г. около 16 % населения мира будут в возрасте ≥ 65 лет, в западных странах эта цифра достигнет 25 %, а прогнозируемая продолжительность жизни составит 77,2 года [1]. Кыргызская Республика не является исключением. Так, за последние 5 лет число пожилых людей в ней возросло на 24 %, или на 127 тыс. человек. На начало 2024 г. в стране насчитывалось около 666 тыс. граждан старше трудоспособного возраста, что составляет более 9 % от общей численности населения¹.

Возраст является одним из весомых факторов, определяющих риск сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Несмотря на недавние данные о снижении заболеваемости, инфаркт миокарда (ИМ) остается основной причиной смерти и заболеваемости пожилых пациентов [3, 4]. Около 35–40 % всех случаев острого коронарного синдрома (ОКС) приходится на пожилую возраст, при котором 8-летний уровень смертности после ИМ составляет 77 % [5, 6]. У пожилых людей наблюдаются возрастные изменения, которые предрасполагают к развитию ОКС, включая повышенный уровень воспаления и оксидативного стресса как причину, способствующую развитию и прогрессированию атеросклероза, старения и когнитивных нарушений [7].

Кроме того, пожилые пациенты недостаточно представлены или исключены из основных крупных

рандомизированных клинических исследований, на которые опираются современные клинические рекомендации с высоким уровнем доказательности [8]. Следовательно, применимость результатов подобных исследований к пациентам данной категории представляет значительную проблему и является сложной задачей, что связано с наличием у пожилых особенностей сердечно-сосудистой системы, а также влиянием дополнительных факторов риска атеросклероза [7, 9–13]. Общеизвестно, что клинические решения у пожилых пациентов не должны основываться только на возрасте [14]. Текущие европейские и американские руководства по ОКС не содержат конкретных принципов лечения пожилых пациентов, но оговаривают индивидуализированное принятие решений на основе мультидисциплинарной оценки ситуации [15, 16]. К настоящему времени в отношении пожилых пациентов с ОКС имеется лишь научное заявление Американской ассоциации сердца (American Heart Association) «Лечение острого коронарного синдрома у пожилых людей», опубликованное в 2023 г. [17]. В данном документе рассматриваются возрастные физиологические изменения, которые предрасполагают к ОКС, сложности лечения, влияние часто встречающихся гериатрических синдромов на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендации в отношении стратегии реваскуляризации и лечения ОКС, включая кардиореабилитацию

¹Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. Бишкек, Кыргызская Республика, 2024; by Economist.kg 2024. Доступно по: <https://bdex.ru/naselenie/kyrgyzstan/>

и паллиативную помощь. Подчеркивается приоритетность индивидуальной оценки риска и принятия решений согласно подходу, ориентированному на пациента.

За последние годы появилось достаточное количество публикаций, посвященных выявлению и ведению пациентов пожилого возраста с ОКС, где подчеркивается, что диагностика и ведение больных ОКС старших возрастных групп остаются сложной задачей из-за отсутствия единых научно обоснованных подходов.

Цель данной работы — ознакомить практикующих врачей с особенностями диагностики пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС в соответствии с последними достижениями в области кардиологии и геронтологии для обеспечения качественного оказания медицинской помощи пациентам данной категории.

Диагностика острого коронарного синдрома у пожилых пациентов

ОКС включает острый ИМ с подъемом сегмента ST при электрокардиографии (ЭКГ), ИМ без подъема ST и нестабильную стенокардию, в основе которых лежит острая ишемия миокарда [18]. Для диагностики ОКС у пожилых пациентов необходимы тщательный сбор жалоб, подробная характеристика анамнестических данных, ЭКГ, применение лабораторных данных, а также неинвазивных и инвазивных методов визуализации [19].

Сбор жалоб и анамнестических данных. В случае подозрения на ОКС первым шагом при контакте пациента с медицинским персоналом является тщательная оценка жалоб [20]. При наличии болевого синдрома необходима подробная характеристика загрудинной боли и связанных с ней симптомов, включая начало появления боли, ее локализацию, иррадиацию, продолжительность, провоцирующие и облегчающие факторы. Важно, что ОКС у пожилых пациентов чаще всего проявляется неспецифическими симптомами или без болевого синдрома [17, 20]. В большинстве случаев боль в грудной клетке не соответствует проявлениям ОКС, в связи с чем необходимы активная тактика расспроса пациента о его жалобах и более высокая настороженность в их оценке. Обязателен тщательный сбор анамнестических данных, которые часто содержат симптоматику, не относящуюся к ишемической у молодых пациентов, например одышку, обмороки или внезапную спутанность сознания [20]. У пожилых пациентов наличие тех или иных жалоб с большой вероятностью может быть связано с мультиморбидностью, нарушением сенсорных функций и когнитивными нарушениями, что понижает их диагностическую чувствительность и специфичность [17].

В общенациональном исследовании, проведенном в США у пациентов отделения неотложной помощи в возрасте ≥ 80 лет с болью в грудной клетке, более чем

у половины выявлена некардиальная причина боли, у 5,7 % — сердечная недостаточность, у 7,8 % — ишемическая болезнь сердца без ИМ и лишь у 3,7 % — ОКС [21]. ОКС у пожилых пациентов чаще, чем у молодых лиц, проявляется атипичными симптомами.

Интересны результаты исследования SILVER-AMI, продемонстрировавшие, что среди пожилых с ИМ 44 % не сообщали о боли в груди, включая 40 % пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Кроме того, среди пациентов с ИМ без подъема сегмента ST женщины реже, чем мужчины, предъявляли жалобы на боль в груди как основной симптом. В целом 13 % пациентов в возрасте ≥ 75 лет, госпитализированных в связи с ИМ, имели респираторные симптомы в качестве основной жалобы, 11 % жаловались на чувство дискомфорта, 6 % — на желудочно-кишечные симптомы, 3 % — на усталость или слабость, а 3 % вообще не имели клинических симптомов при поступлении. У женщин наблюдали более высокую распространенность когнитивных нарушений по сравнению с мужчинами (ИМ без повышения сегмента ST 20,6 % против 14,3 %; $p < 0,001$), что создавало трудности для своевременного обращения в отделение неотложной помощи [22].

Что касается возможных механизмов появления атипичной боли в груди у пожилых пациентов, то они связаны со сниженным восприятием боли в случае кратковременных повреждающих стимулов и высокой частотой встречаемости сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, которые обуславливают вегетативные нарушения сердечной деятельности [23, 24].

При сборе жалоб и анамнестических данных наряду с кардиологическими жалобами целесообразно определять:

- когнитивный статус — нарушение памяти, наличие дезориентации, спутанности сознания, эпизоды делирия;
- функциональный статус — способность к самообслуживанию;
- нутритивный статус — снижение массы тела, потеря аппетита;
- психоэмоциональное состояние — депрессия, беспокойство, страх смерти, тревожность, вовлеченность семьи, уровень мотивации к лечению;
- социально-бытовые условия — условия проживания, поддержка со стороны родственников, способность к самообслуживанию, доступ к медицинской помощи;
- наличие сопутствующих несердечных заболеваний, прием лекарственных препаратов [17, 19].

У пожилых людей наличие слуховых или когнитивных нарушений может затруднять сбор жалоб и анамнеза, а сопутствующие заболевания — усложнять диагностический поиск. Старческая астения, сниженная толерантность к физическим нагрузкам или другие факторы, которые ограничивают способность к передвижению, маскируют симптомы и создают

трудности для своевременного обращения за медицинской помощью. Задержка диагностики ОКС у пожилых пациентов, которые не имеют симптомов или имеют атипичные симптомы, может привести к позднему оказанию неотложной помощи и, следовательно, увеличению смертности [25].

Физикальное обследование пожилых пациентов, несмотря на возрастные особенности, почти не отличается от такового у других возрастных групп. При объективном исследовании могут быть выявлены признаки хронических заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, аритмии, часто мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, последствия перенесенного инсульта, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, сахарный диабет, которые маскируют симптомы и осложняют интерпретацию данных.

Следует также отметить, что у пожилых часто встречаются признаки аортального стеноза, клинические проявления которого могут варьировать от нестабильной стенокардии до тяжелого нарушения гемодинамики и в том числе могут имитировать острый ИМ [26].

При обращении пациентов с когнитивными нарушениями, проблемами со слухом, зрением или речью от врача требуются терпение, адаптация при общении, а также привлечение родственников или законных представителей пациента.

Роль электрокардиографии в диагностике острого коронарного синдрома у пациентов пожилого возраста

ЭКГ в 12 общепринятых отведениях в состоянии покоя является диагностическим методом 1-й линии при обследовании пациентов с подозрением на ОКС. Согласно современным рекомендациям необходимо зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ сразу после первичного медицинского контакта, в течение первых 10 мин [17, 21]. Анализ ЭКГ у пожилых лиц с ОКС является сложной задачей, поскольку при исследовании могут быть выявлены неишемические изменения, такие как фибрилляция предсердий, гипертрофия левого желудочка или блокада ножек пучка Гиса, ритм, навязанный электрокардиостимулятором, что может затруднять выявление острого повреждения миокарда [27]. Данные изменения при ЭКГ могут указывать на более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. С одной стороны, при обнаружении у пожилых пациентов вышеперечисленных неишемических изменений важна высокая настороженность в отношении ОКС, особенно если у них имеются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, нестабильная гемодинамика или типичный паттерн повышения или снижения сердечных биомаркеров. С другой стороны, перечисленные отклонения при ЭКГ приводят к увеличению частоты ложноположительных диагнозов ОКС [19].

Согласно современным рекомендациям по ОКС пациентам, у которых исходная ЭКГ была неинформативной, следует повторять исследование во время транспортировки в стационар, особенно это важно при наличии высокого клинического подозрения на ОКС, а также при сохраняющихся симптомах ишемии или ухудшении клинического состояния [18]. Важно отметить, что задние отведения ЭКГ (V7–V9) и правые грудные отведения RV3 и RV4 следует регистрировать у больных с сохраняющимися симптомами и неинформативной ЭКГ, а также у пациентов с депрессией сегмента ST в отведениях V1–V3 и ИМ нижней стенки, что может указывать на задний ИМ с подъемом сегмента ST или ИМ правого желудочка соответственно.

Роль тропонина в подтверждении повреждения миокарда у пожилых лиц

Определение уровня высокочувствительного тропонина (high sensitivity cardiac troponin, hs-cTn) — стандарт диагностики острого и хронического повреждения миокарда. Такие повреждения можно разделить на 4 подтипа: острое неишемическое, хроническое, ИМ 1-го типа и ИМ 2-го типа. Все они чаще встречаются у пожилых, чем у молодых людей. Hs-cTn широко используется в диагностике ОКС, но у пожилых пациентов его диагностическая точность ниже, чем у молодых [19]. Рутинное определение содержания тропонина пожилым пациентам с неспецифическими симптомами не рекомендуется. Результаты исследования A.Z. Wang и соавт. ($n = 594$, возраст ≥ 65 лет) показали, что 69 % пациентов с неспецифическими симптомами анализировали содержание hs-cTn, при этом у 20 % выявлен его повышенный уровень. Однако лишь у 1,2 % больных с повышенным уровнем hs-cTn подтвержден ОКС [28]. Важно отметить, что повышенный уровень hs-cTn у пожилых людей часто связан с сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, кардиомиопатии, застойная хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, анемия и хроническая болезнь почек. Среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет у 73 % наблюдался повышенный уровень hs-cTn без ОКС, что подчеркивает необходимость переоценки обычных пороговых значений биомаркера в данной группе популяции и большей настороженности при интерпретации анализов [29]. Приведенные данные снижают положительную прогностическую ценность анализа на hs-cTn в диагностике ОКС у лиц пожилого возраста, в то время как важное значение имеет оценка паттерна повышения и снижения уровня hs-cTn [15].

Неинвазивные методы визуализации острого коронарного синдрома

Эхокардиография является ценным методом диагностики ОКС у пожилых пациентов, особенно при повышении содержания hs-cTn в сочетании с атипичными

симптомами или неишемическими отклонениями при ЭКГ, которые часто наблюдаются в данной когорте. Эхокардиография позволяет выявить региональные нарушения движения стенок миокарда, механические осложнения инфаркта (митральная регургитация, тромб в полости левого желудочка, разрывы стенок, перикардиальный выпот), тяжелые клапанные пороки и кардиомиопатию Такоцубо, которая чаще встречается у пожилых женщин [19].

Шкалы прогнозирования и риска осложнений.

С целью проведения малоинвазивных и инвазивных методов исследования ОКС требуется стратификация пациентов с помощью шкал прогнозирования и риска осложнений ОКС. Для всех пациентов с ОКС, включая пожилых, необходим расчет с использованием общепринятых прогностических шкал при ОКС [17], для оценки риска тромбоэмболических и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST — шкалы риска тромболизиса при ИМ (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI), а при ОКС без подъема сегмента ST — шкалы Глобального регистра острых коронарных событий (Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE). Для оценки риска геморрагических осложнений применяют шкалы CRUSADE, Precise-DAPT и одну из наиболее информативных — шкалу Академического исследовательского консорциума по кровотечениям (Bleeding Academic Research Consortium, BARC). При применении этих шкал у пожилых с ОКС важно дополнительно оценить хрупкость, функциональный и когнитивный статус пациента.

Магнитно-резонансная томография сердца — один из самых точных диагностических методов, доступных в клинической практике для определения патологии миокарда. Данный метод исследования дает возможность дифференцировать коронарные и некоронарные типы поражения миокарда. Он также позволяет отличить ИМ вследствие коронаростеноза от ИМ без обструкции коронарных артерий (myocardial infarction without obstruction of coronary arteries, MINOCA) без необходимости проведения инвазивных процедур [30]. Более того, оценка жизнеспособности миокарда при ишемической кардиомиопатии может играть ключевую роль для определения тактики ведения пациента, поскольку дает возможность прогнозировать восстановление систолической функции миокарда [31].

Однако у пожилых возможны трудности с переносимостью магнитно-резонансной томографии сердца из-за необходимости соблюдения инструкций во время процедуры (требуется задержка дыхания) и ее длительности, что затрудняет интерпретацию данных исследования и ограничивает его широкое использование.

Инвазивные методы визуализации острого коронарного синдрома

Коронароангиография (КАГ) и коронарная компьютерная томографическая ангиография (ККТ).

КАГ считается высокоточным методом оценки коронарного русла, но связана с относительно большими рисками при ее проведении у пожилых лиц. ККТ — менее инвазивный в сравнении с КАГ метод, ее можно проводить при исключении ИМ с помощью hs-cTn для диагностики обструктивной ишемической болезни сердца у лиц с промежуточным риском. При ККТ возможны визуализация степени и тяжести обструктивной и необструктивной ишемической болезни сердца, а также оценка состава атеросклеротической бляшки и выявление признаков высокого риска [17]. Кроме того, ККТ позволяет диагностировать степень и тяжесть обструктивной и необструктивной ишемической болезни сердца с помощью стресс-тестов с физической нагрузкой или фармакологическими тестами (аденозином, добутамином, ацетилхолином), которые имеют наибольшую информативность у пожилых пациентов [32].

Следует учитывать несколько ограничений ККТ у пожилых пациентов с подозрением на ОКС. Плотные кальцинированные бляшки, которые чаще встречаются в данной когорте, могут ухудшить точность и качество интерпретации ККТ из-за артефактов «расплывания» и привести к переоценке стеноза просвета [33]. ККТ также требует внутривенного введения контраста, что создает ограничения у пациентов с хронической болезнью почек, а также при тахикардии может снижаться качество изображений [34]. Несмотря на то что ККТ является менее затратной и более безопасной, чем инвазивная КАГ, необходимо учитывать перечисленные выше ограничения.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография представляют собой неинвазивные методы оценки морфологии бляшек и дают дополнительную диагностическую информацию в случаях, когда ангиографические данные неоднозначны (например, многососудистое поражение, извилистость, кальцификация, невыраженные поражения) [17]. Они могут использоваться для выявления признаков уязвимых бляшек, таких как тонкостенные фиброзные атеросклеротические бляшки, что позволяет прогнозировать исходы у пожилых пациентов, подвергающихся КАГ, и улучшить отбор пациентов для реваскуляризации [35–37].

Заключение

В настоящее время ни один из клинических, лабораторных или инструментальных параметров не обеспечивает достаточную точность дифференциальной диагностики различных форм ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста. Это определяет необходимость персонализированного подхода с использованием всего спектра доступных методов и мультидисциплинарной оценки, позволяющих повысить качество диагностики и оптимизировать тактику ведения больных данной категории с ОКС.

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division World Population Prospects 2022: Summary of Results. UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3. Available at: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa/pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf
2. Pencina M.J., Navar A.M., Wojdyla D. et al. Quantifying importance of major risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 2019;139(13):1603–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855
3. Christensen D.M., Strange J.E., Phelps M. et al. Age- and sex-specific trends in the incidence of myocardial infarction in Denmark, 2005 to 2021. *Atherosclerosis* 2022;346:63–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.003
4. Mensah G.A., Fuster V., Murray C.J.L., Roth G.A.; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(25):2350–473. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
5. Kochar A., Chen A.Y., Sharma P.P. et al. Long-term mortality of older patients with acute myocardial infarction treated in US clinical practice. *J Am Heart Assoc* 2018;7(13):e007230. DOI: 10.1161/JAHA.117.007230
6. Ariza-Solé A., Alegre O., Elola F.J. et al. Management of myocardial infarction in the elderly. Insights from Spanish Minimum Basic Data Set. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8(3):242–51. DOI: 10.1177/2048872617719651
7. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):505–22. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2
8. Mills G.B., Ratcovich H., Adams-Hall J. et al. Is the contemporary care of the older persons with acute coronary syndrome evidence-based? *Eur Heart J Open* 2021;2(1):oeab044. DOI: 10.1093/ehjopen/oeab044
9. Diez-Villanueva P., Jiménez-Méndez C., Bonanad C. et al. Risk factors and cardiovascular disease in the elderly. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23(6):188. DOI: 10.31083/j.rcm2306188
10. Tian F., Chen L., Qian Z.M. et al. Ranking age-specific modifiable risk factors for cardiovascular disease and mortality: evidence from a population-based longitudinal study. *EclinicalMedicine* 2023;64:102230. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102230
11. Paradossi U., De Caterina A.R., Trimarchi G. et al. The enigma of the “smoker’s paradox”: results from a single-center registry of patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Resusc Med* 2024;69:42–9. DOI: 10.1016/j.carrev.2024.06.007
12. Beska B., Ratcovich H., Bagnall A. et al. Angiographic and procedural characteristics in frail older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Interv Cardiol* 2023;18:e04. DOI: 10.15420/icr.2022.20
13. Gu S.Z., Qiu W., Batty J.A. et al. Coronary artery lesion phenotype in frail older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing invasive care. *EuroIntervention* 2019;15:e261–8. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00848
14. Ungar A., Cherubini A., Fratiglioni L. et al. Carta of florence against ageism: no place for ageism in healthcare. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2024;79:glad264. DOI: 10.1093/gerona/glad264
15. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44(38):3720–826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191
16. Rao S.V., O’Donoghue M., Ruel M. et al. Peer Review Committee Members. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2025;85(22):2135–237. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.11.009
17. Damuji A.A., Forman D.E., Wang T.Y. et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;147:e32–62. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001112
18. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) task force for the universal definition of myocardial infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
19. Narendren A., Whitehead N., Burrell L.M. et al. Management of acute coronary syndromes in older people: comprehensive review and multidisciplinary practice based recommendations. *J Clin Med* 2024;13(15):4416. DOI: 10.3390/jcm13154416
20. McGarry M., Shenvi C.L. Identification of acute coronary syndrome in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 2021;39(2):339–46. DOI: 10.1016/j.emc.2020.12.003
21. Hsia R.Y., Hale Z., Tabas J.A. A national study of the prevalence of life-threatening diagnoses in patients with chest pain. *JAMA Intern Med* 2016;176(7):1029–32. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2498
22. Nanna M.G., Hajduk A.M., Krumholz H.M. et al. Sex-based differences in presentation, treatment, and complications among older adults hospitalized for acute myocardial infarction: the SILVER-AMI study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005691. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005691
23. Bruckenthal P. Pain in the older adult. In: Brocklehurst’s Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Eds.: H.M. Fillit, K. Rockwood, J. Young. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017. Pp. 932–938.e933. Available at: https://www.goabroadedu.in/wp-content/uploads/2017/09/Howard_M_Fillit_MD_Kenneth_Rockwood_Kenneth_Wo.pdf
24. Kaze A.D., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Cardiac autonomic dysfunction and risk of silent myocardial infarction among adults with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc* 2023;12(20):e029814. DOI: 10.1161/JAHA.123.029814
25. Koshy A.N., Dinh D.T., Fulcher J. et al. Long-term mortality in asymptomatic patients with stable ischemic heart disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2022;244:77–85. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.10.190
26. Thompson C.R. Acute coronary syndrome and aortic stenosis: a lethal combo! *Can J Cardiol* 2022;38(8):1130–331. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.05.006
27. Friedman A., Chudow J., Merritt Z. et al. Electrocardiogram abnormalities in older individuals by race and ethnicity. *J Electrocardiol* 2020;63:91–3. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.09.014
28. Wang A.Z., Schaffer J.T., Holt D.B. et al. Troponin testing and coronary syndrome in geriatric patients with nonspecific complaints: are we overtesting? *Acad Emerg Med* 2020;27(1):6–14. DOI: 10.1111/acem.13766
29. Sedighi S.M., Fulop T., Mohammadpour A. et al. Elevated cardiac troponin levels in geriatric patients without ACS: role of comorbidities. *CJC Open* 2021;(3):248–55. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.07.017
30. Verardi R., Iannopollo G., Casolari G. et al. Management of acute coronary syndrome in elderly patients: a narrative review through decisional crossroads. *J Clin Med* 2024;13(20):6034. DOI: 10.3390/jcm13206034

31. Trimarchi G., Teresi L., Licordari R. et al. Transient left ventricular dysfunction from cardiomyopathies to myocardial viability: when and why cardiac function recovers. *Biomedicines* 2024;12(5):1051. DOI: 10.3390/biomedicines12051051
32. Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D. et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2021;144(22):e368–454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001029
33. Onnis C., Muscogiuri G., Cademartiri F. et al. Non-invasive coronary imaging in elderly population. *Eur J Radiol* 2023;162:110794. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.110794
34. Forman D.E., de Lemos J.A., Shaw L.J. et al. Geriatric Cardiology Section Leadership Council. Cardiovascular biomarkers and imaging in older adults: JACC Council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(13):1577–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.055
35. Gill K., Mills G.B., Wang W. et al. Latest evidence on assessment and invasive management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) in the older population. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2025;23(3):73–86. DOI: 10.1080/14779072.2025.2476125
36. Spagnolo M., Giacompo D., Greco A. et al. Intravascular imaging guidance for percutaneous coronary interventions. *J Clin Med* 2025;14(22):7994. DOI: 10.3390/jcm14227994
37. Buonpane A., Trimarchi G., Ciardetti M. et al. Optical coherence tomography in myocardial infarction management: enhancing precision in percutaneous coronary intervention. *J Clin Med* 2024;13(19):5791. DOI: 10.3390/jcm13195791

Вклад авторов

З.Т. Раджапова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, итоговая обработка статьи, окончательное утверждение рукописи;

Т.М. Мураталиев: сбор и анализ данных, написание текста статьи, итоговая обработка статьи, окончательное утверждение рукописи.

Authors' contributions

Z.T. Radzhapova: study design and concept, data selection and analysis, final article editing, final manuscript approval;

T.M. Murataliev: data selection and analysis, writing the article, final article editing, final manuscript approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.Т. Раджапова / Z.T. Radzhapova: <https://orcid.org/0000-0002-8255-0473>

Т.М. Мураталиев / T.M. Murataliev: <https://orcid.org/0000-0003-2281-8199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

СИНДРОМ КАПИЛЛЯРНОЙ УТЕЧКИ – РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

А.А. Клименко^{1,2}, А.А. Кондрашов¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, Э.С.Р. Криман¹, С.Ю. Корчма¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 8

Контакты: Артем Александрович Кондрашов kaartem@gmail.com

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) – сравнительно новые и эффективные средства лечения злокачественных опухолей. Тем не менее эти препараты способны вызывать нежелательные иммуноопосредованные явления, одним из которых является синдром капиллярной утечки (СКУ). СКУ характеризуется выходом жидкой части плазмы из просвета сосудов и осложняется формированием генерализованного отеочного синдрома и гиповолемического шока. Хотя осложнение является редким, оно ассоциировано с высоким риском летального исхода, а диагностические и терапевтические подходы к нему в настоящий момент не разработаны. Цель обзора – представить современные данные о СКУ, вызванном ИКТИ. Проведен поиск и сравнительный анализ статей, описывающих данное осложнение. В базах PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY найдено 30 описаний клинических случаев с 2019 по 2025 г., 25 из них включены в обзор. Наиболее часто (44 %) развитие СКУ было ассоциировано с приемом пембролизумаба. Медиана срока развития синдрома составила 12,7 нед. У 1 пациента СКУ развился на фоне прогрессирования злокачественного новообразования. Периферические отеки описаны у 96 % пациентов, 2-м по частоте встречаемости среди клинических проявлений был плевральный выпот (68 %). Для купирования осложнения в качестве препаратов 1-й линии у 80 % пациентов использовали системные глюкокортикоиды, их эффективность наблюдалась примерно в 1/3 случаев. Иммуносупрессивную терапию 2-й линии получали 13 пациентов. В 12 наблюдениях применяли внутривенный иммуноглобулин, в 58 % случаев наблюдался явный клинический эффект. Летальность в ходе наблюдения составила 28 %. Ожидается, что по мере накопления клинического опыта применения ИКТИ спектр и частота ассоциированных с иммунотерапией нежелательных явлений, включая СКУ, будут пересматриваться в сторону увеличения, что определяет необходимость разработки подходов к диагностике и лечению данной нежелательной реакции.

Ключевые слова: синдром капиллярной утечки, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, злокачественное новообразование, иммунотерапия, иммуноопосредованное нежелательное явление, иммуноопосредованный отек, синдром Кларксона, иммуносупрессия, глюкокортикоид

Для цитирования: Клименко А.А., Кондрашов А.А., Андрияшкина Д.Ю. и др. Синдром капиллярной утечки – редкое осложнение терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Клиницист 2025;19(4):19–33.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K759>

Capillary leak syndrome – rare complication of therapy with immune checkpoint inhibitor

A.A. Klimenko^{1,2}, A.A. Kondrashov¹, D. Yu. Andriyashkina¹, E.S. R. Kriman¹, S. Yu. Korchma¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia

Contacts: Artem Aleksandrovich Kondrashov kaartem@gmail.com

Immune checkpoint inhibitors are relatively new and effective agents for treatment of malignant tumors, widely used to combat neoplasms of various locations. Nevertheless, these drugs can cause unwanted immune-mediated phenomena, one of which is capillary leak syndrome. Capillary leak syndrome is characterized by leakage of the liquid part of the plasma

from the vascular lumen and is complicated by development of generalized edematous syndrome and hypovolemic shock. Although this complication is rare, it is associated with high risk of fatal outcome, and currently there are no established diagnostic and therapeutic approaches. The aim of our review was to present modern data on capillary leak syndrome caused by immune checkpoint inhibitors. We performed a search and comparative analysis of articles describing this complication. In the PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and eLibrary databases, 30 clinical case descriptions from 2019 to 2025 were found, 25 of which were included in the review. Development of this complication was most often associated with the use of pembrolizumab (44 %). The median time to development was 12.7 weeks. In one patient, the complication developed against the background of tumor progression. Peripheral edema was described in 96 % of patients. Pleural effusion was the 2nd most common clinical manifestation (68 %). For the management of the complication, 1st-line systemic glucocorticoids were used in 80 % of patients, and they were effective in approximately one third of cases. 13 patients received 2nd-line immunosuppressants, mostly intravenous immunoglobulin. The mortality rate during follow-up was 28 %. With accumulating clinical experience of immune checkpoint inhibitor use, the spectrum and frequency of associated adverse events, including capillary leak syndrome, are expected to grow. This underscores the need to develop diagnostic and therapeutic strategies for this adverse reaction.

Keywords: capillary leak syndrome, immune checkpoint inhibitor, malignant neoplasm, immunotherapy, immune-mediated adverse event, immune-mediated edema, Clarkson's disease, immunosuppression, glucocorticoid

For citation: Klimenko A.A., Kondrashov A.A., Andriyashkina D.Yu. et al. Capillary leak syndrome – rare complication of therapy with immune checkpoint inhibitor. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(4):19–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K759>

Введение

Иммунная система представляет собой баланс реактивности иммунного ответа и иммунной толерантности. Последняя необходима, чтобы организм не разрушал собственные здоровые ткани, бактериокомменсалы и безвредные внешние антигены [1]. Раковые клетки, пользуясь биологическими механизмами иммунной толерантности или даже усиливая их, избегают уничтожения. Логично, что одним из перспективных методов медикаментозного лечения злокачественных новообразований (ЗНО) является блокирование механизмов иммунной толерантности через ингибирование так называемых контрольных точек иммунитета – молекул, регулирующих выраженность иммунного ответа. Основными мишенями для данного направления иммунотерапии являются CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4, антиген цитотоксических лимфоцитов 4), PD-1 (programmed cell death 1, белок программируемой клеточной гибели 1) и его лиганд PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1). Эти молекулы, являясь физиологическими ингибиторами Т-клеточных реакций, вносят значительный вклад в формирование естественной иммунной толерантности. Например, показано, что лабораторные мыши с дефицитом CTLA-4 погибают от тяжелых аутоиммунных заболеваний вскоре после рождения [2].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в современной онкологической практике

Первый препарат из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ), получивший название ипилимумаб, одобрен FDA (Food and Drug

Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в 2011 г. для лечения меланомы и вскоре рекомендовал себя как высокоэффективное средство. В настоящее время для лечения ЗНО различных локализаций активно применяются следующие ИКТИ: блокаторы CTLA-4 (ипилимумаб, тремелимумаб), ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб*, достарлумаб*) и ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб), которые в ряде случаев комбинируют [1]. Исследуются и новые возможные мишени для ингибирования, включая белки LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3, ген активации лимфоцитов 3), IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase, индоламин 2,3-диоксигеназа), TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, Т-клеточный иммуноглобулин и муцинсодержащий белок 3) и VISTA (V-domain Ig suppressor of T-cell activation, V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток) [3].

Побочные эффекты ИКТИ, как и их лечебный эффект, связаны со «смещением» иммунного баланса в сторону активации. Снижение иммунной толерантности приводит к аутоиммунному повреждению собственных тканей и развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ). Согласно СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений 5.0), ИОНЯ имеют 5 степеней тяжести, варьируя от легких и клинически не значимых до фатальных (табл. 1) [4].

ИОНЯ обладают некоторыми общими свойствами. Во-первых, они, как правило, являются органоспеци-

*Препарат не зарегистрирован в РФ (по состоянию на ноябрь 2025 г.).

Таблица 1. Определение степени тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений согласно CTCAE 5.0 [4]

Table 1. Definition of severity of immune-related adverse events according to CTCAE 5.0 [4]

Степень тяжести* Severity grade*	I	II	III	IV	V
Клинические проявления Clinical features	Отсутствие симптомов/легкая степень; показано наблюдение Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only	Симптомы средней степени тяжести; легкое ограничение деятельности; показано местное, неинвазивное лечение Moderate symptoms; mild limitation of activity; local, non-invasive treatment is indicated	Тяжелые симптомы; существенное ограничение жизнедеятельности; показана госпитализация Severe symptoms; significant limitation of life activities; hospitalization indicated	Жизнеугрожающие проявления; показано экстренное вмешательство Life-threatening manifestations; emergency intervention is indicated	Смерть Death

*Тяжесть иммуноопосредованных нежелательных явлений разделена на 5 степеней согласно общему принципу; для каждого вида явлений существуют отдельные критерии определения степени тяжести.

Примечание. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — Общие терминологические критерии для нежелательных явлений.

*The severity of immune-related adverse events is divided into 5 grades according to the general principle; for each type of event, there are separate criteria for determining their severity.

Note. CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events.

фичными, а не системными. Во-вторых, ИОНЯ возникают отсроченно и иногда даже после окончания терапии ИКТИ. В-третьих, развитие ИОНЯ не зависит от дозы препарата [5].

Препараты, блокирующие белок CTLA-4, сравнительно чаще вызывают аутоиммунные нежелательные реакции, чем ингибиторы PD-1/PD-L1, спектр ИОНЯ также зависит от типа ИКТИ [6]. Показано, что комбинация двух ИКТИ с большей вероятностью приведет к развитию ИОНЯ. Так, в исследовании J. Larkin и соавт. нежелательные явления III–IV степени тяжести развились у 59 % пациентов, находившихся на комбинированной терапии ниволумабом в сочетании с ипилимумабом, в сравнении с 23 % среди пациентов, получавших только ниволумаб, и 28 % у пациентов, лечившихся только ипилимумабом [7].

По данным некоторых исследований, развитие ИОНЯ коррелирует с высокой эффективностью иммунотерапии и хорошим патоморфологическим ответом опухоли на лечение, а значит, ИОНЯ являются предикторами большей выживаемости [8, 9]. Однако тяжелые и потенциально опасные нежелательные реакции, безусловно, ставят под сомнение возможность дальнейшего лечения пациента с использованием конкретного ИКТИ. В этом случае ИОНЯ становятся серьезным препятствием на пути лечения ЗНО.

По данным современной литературы, наиболее частыми ИОНЯ можно считать дерматологические, эндокринные, гастроинтестинальные, легочные и ревматические (табл. 2).

Существуют и более редкие ИОНЯ, распространенность которых составляет <1 % [10]. Так, среди кардиоваскулярных ИОНЯ чаще всего встречается и имеет наибольшее прогностическое значение иммуноопос-

редованный миокардит [11]. При сравнительно редкой встречаемости летальность в случае развития миокардита (особенно его fulminantной формы) составляет около 50 % [12]. К другим редким ИОНЯ относятся неврологические, почечные, гематологические, мочеполовые, офтальмологические явления и, наконец, синдромы, связанные с формированием генерализованных отеков [10, 13], распространенность последних составляет около 0,19 % [14]. Одним из наиболее опасных вариантов иммуноопосредованного отека можно считать синдром капиллярной утечки (СКУ).

Цель обзора — представить современные данные о СКУ, вызванном ИКТИ.

Проведен поиск публикаций по ключевым словам «синдром капиллярной утечки», «ингибиторы контрольных точек иммунитета», «иммуноопосредованные отеки» в базах PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, eLibrary за 2015–2025 гг.

В поисковых базах найдено 30 описаний клинических случаев. Исключено 5, 1 из которых был педиатрическим, в 4 не были доступны развернутые данные о клинических проявлениях или проводимой терапии.

В анализ включено описание 25 клинических случаев СКУ, развившегося у пациентов, получавших ИКТИ (табл. 3). Среди пациентов большинство составили женщины (56 %), медиана возраста — 60 лет. Среди ЗНО больных наиболее часто встречались немелкоклеточный рак легкого (40 %) и меланома (32 %). Монаотерапию пембролизумабом применяли у 11 (44 %) пациентов, ниволумабом — у 7 (28 %), 1 (4 %) пациент получал экспериментальный ингибитор PD-1, оставшиеся 6 (24 %) — комбинированную терапию. Медиана срока развития СКУ составила 12,7 нед.

Таблица 2. Наиболее распространенные иммуноопосредованные нежелательные явления

Table 2. The most common immune-related adverse events

Группа иммуноопосредованных нежелательных явлений, источник Type of immune-related adverse events, source	Распространенность (зависит от типа препарата), % Prevalence (depends on the type of drug), %	Наиболее частые проявления The most common features
Дерматологические [15, 16] Dermatological [15, 16]	20–72	Зуд, макулопапулезная сыпь, псориазоподобная сыпь, витилиго Pruritus, maculopapular rash, psoriasis-like rash, vitiligo
Эндокринные [17, 18] Endocrinological [17, 18]	15–40	Гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипопизит, гипертиреоз Hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, hyperthyroidism
Желудочно-кишечные [18, 19] Gastrointestinal [18, 19]	2–40	Диарея, колит, гепатит Diarrhea, colitis, hepatitis
Легочные [20, 21] Pulmonary [20, 21]	7–13	Пневмонит Pneumonitis
Ревматические [22, 23] Rheumatic [22, 23]	2–12	Артрит и артралгии, ревматическая полимиалгия, миозит, болезнь Шегрена Arthritis and arthralgia, polymyalgia rheumatica, myositis, Sjogren's disease

У 1 (4 %) пациента осложнение развилось на фоне прогрессирования ЗНО.

Периферические отеки описаны у 96 % пациентов. Вторым по частоте встречаемости среди клинических проявлений стал плевральный выпот (68 %), у 52 % пациентов отмечался полисерозит. В 8 (32 %) случаях развилось острое повреждение почек (ОПП), в 2 (8 %) — некардиогенный отек легких.

С лечебной целью системные глюкокортикоиды (ГК) применяли в 1-й линии у 20 (80 %) пациентов. Эффективность ГК наблюдали у 40 % пациентов. Иммуносупрессивные препараты 2-й линии назначали 13 (52 %) больным, из них 62 % получали инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Инфузии ВВИГ выполняли в 12 наблюдениях, у 7 (58 %) пациентов отмечен явный клинический эффект от введения.

Общая летальность в ходе наблюдения составила 28 % (без учета причин летального исхода).

Этиология синдрома капиллярной утечки

СКУ впервые описан в 1960 г. В. Clarkson и соавт. как редкое и потенциально опасное заболевание, патогенетической основой которого является резкое повышение капиллярной проницаемости неизвестной природы. СКУ закономерно приводит к развитию генерализованных отеков, гиповолемического шока, гемоконцентрации и гипопроотеинемии [24]. Установлено, что большая часть случаев идиопатического СКУ (синдрома Кларксона) ассоциирована с моноклональной гаммапатией неясного генеза [25].

В свою очередь, вторичный СКУ представляет собой осложнение широкого спектра заболеваний и со-

стояний. Он может развиваться при сепсисе, аутоиммунных заболеваниях, некоторых инфекциях, синдроме гиперстимуляции яичников, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, отравлениях ядами, приеме лекарственных препаратов и вакцин [26]. У онкологических пациентов может присутствовать одновременно несколько потенциальных причин вторичного СКУ. В обзоре J.I. Shin и соавт. показано, что у онкопациентов СКУ связан с патофизиологией опухоли в 43,6 % случаев, с действием противоопухолевых препаратов в 51,6 % случаев и с трансплантацией костного мозга в 4,8 % случаев [27].

СКУ, индуцированный противоопухолевой терапией, ассоциирован с использованием целого ряда лекарственных средств. Так, в ретроспективном исследовании Р. Mertz и соавт. описано 45 разнообразных противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов, оказавшихся вероятной причиной развития СКУ. Помимо препаратов группы ИКТИ, наибольшее число нежелательных реакций было связано с применением гемцитабина, клофарабина, денилейкина дифтитокса, препаратов интерлейкина (опрелвекина и алдеслейкина) и ленограстима. Некоторые случаи СКУ были ассоциированы более чем с одним предполагаемым препаратом [28]. В обзоре Н. Izzedine и соавт., помимо указанных выше лекарств, в качестве возможной причины СКУ указывается и CAR-T-терапия (chimeric antigen receptor to T-cells therapy, Т-клеточная терапия с использованием химерных антигенных рецепторов), ставшая в течение последних десятилетий настоящим прорывом в лечении ЗНО системы крови [29]. Поскольку онкологические режимы терапии очень часто представляют собой комбинацию нескольких

Таблица 3. Сравнительный анализ клинических случаев развития СКУ у пациентов, принимающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа
Table 3. Comparative analysis of clinical cases of CLS development in patients receiving immune checkpoint inhibitors

Источник Source	Пол/воз- раст, лет Gender/age, years	ЗНО Malignancy	Препарат Drug	Время развития СКУ, нед Time of CLS development, weeks	Клинические проявления Clinical features	Терапия СКУ CLS therapy	Исход Outcome
Lescure C. и соавт. [30] Lescure C. et al. [30]	Ж/50 F/50	НМРЛ NSCLC	Ниволумаб Nivolumab	—	Периферические отеки, асцит, плевральный выпот, ОПП Peripheral edema, ascites, pleural effusion, AKI	Только ГК GCs only	Летальный в течение 5 нед Death within 5 weeks
Umeda Y. и соавт. [31] Umeda Y. et al. [31]	М/68 M/68	НМРЛ NSCLC	Пембролизумаб Pembrolizumab	7,5	Периферические отеки, плевральный выпот, лихорадка Peripheral edema, pleural effusion, fever	Только ГК GCs only	Улучшение в течение 3 мес Improvement within 3 months
Polishchuk I. и соавт. [32] Polishchuk I. et al. [32]	М/51 M/51	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	60	Периферические отеки, асцит, плевральный выпот, ОПП Peripheral edema, ascites, pleural effusion, AKI	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение спустя 3 дня после добавле- ния к терапии ВВИГ Improvement after 3 days of adding IVIG to therapy
Qin H. и соавт. [33] Qin H. et al. [33]	М/54 M/54	Меланома Melanoma	Пембролизумаб Pembrolizumab	86	Периферические отеки, хилоторакс, хилезный асцит, ОПП Peripheral edema, chylothorax, chylous ascites, AKI	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Наблюдение в течение 12 мес; регрессия СКУ, нет признаков прогрессии ЗНО 12-months follow up: regression of CLS; no signs of tumor progression
Neuville C. и соавт. [34] Neuville C. et al. [34]	Ж/43 F/43	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	28	Периферические отеки, плевральный выпот (хилоторакс), асцит, перикардиальный выпот Peripheral edema, pleural effusion (chylothorax), ascites, pericardial effusion	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение в течение 5 мес; спустя 1 год наблюдения нет прогрессии ЗНО Improvement within 5 months; after 1 year there are no signs of tumor progression
Marin A.I. и соавт. [35] Marin A.I. et al. [35]	М/64 M/64	НМРЛ NSCLC	Пембролизумаб Pembrolizumab	33	Периферические отеки, плевральный выпот Peripheral edema, pleural effusion	Только ГК GCs only	Летальный (срок не указан) Death (time not indicated)

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Источник Source	Пол/возраст, лет Gender/age, years	ЗНО Malignancy	Препарат Drug	Время развития СКУ, нед Time of CLS development, weeks	Клинические проявления Clinical features	Терапия СКУ CLS therapy	Исход Outcome
Velev M. и соавт. [14] Velev M. et al. [14]	М/62 M/62	НМРЛ NSCLC	Ниволумаб Nivolumab	13	Периферические отеки Peripheral edema	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Летальный (срок не указан) Death (time not indicated)
	Ж/70 F/70	НМРЛ NSCLC	Ниволумаб Nivolumab	8	Периферические отеки, полисерозит Peripheral edema, polyserositis	Не было No specific therapy	Без улучшения No improvement
	М/62 M/62	НМРЛ NSCLC	Экспериментальный ингибитор PD-1 Experimental PD-1 inhibitor	10	Периферические отеки, полисерозит, лихорадка Peripheral edema, polyserositis, fever	Только ГК GCs only	Улучшение (срок не указан) Improvement (time not indicated)
	Ж/62 F/62	Меланома Melanoma	Ниволумаб/ипили-мумаб, затем ниволумаб Ipilimumab, then nivolumab	–	Периферические отеки, полисерозит Peripheral edema, polyserositis	Только ГК GCs only	Летальный (срок не указан) Death (time not indicated)
Petitdemange A. и соавт. [36] Petitdemange A. et al. [36]	Ж/60 F/60	НМРЛ NSCLC	Ниволумаб Nivolumab	1,4	Периферические отеки, ОПП, олигурия Peripheral edema, AKI, oliguria	Не было No specific therapy	Улучшение в течение нескольких дней Improvement within several days
	М/60 M/60	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Экспериментальный CTLA-4/PD-1 ингибитор Experimental CTLA-4/PD-1 inhibitor	11	Периферические отеки, плевральный выпот, асцит, ОПП Peripheral edema, pleural effusion, ascites, AKI	Только ГК GCs only	Улучшение (срок не указан) Improvement (time not indicated)
Grzegorzczuk A. и соавт. [37] Grzegorzczuk A. et al. [37]	Ж/17 F/17	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	20	Периферические отеки, асцит, ОПП Peripheral edema, ascites, AKI	Только ГК GCs only	Рецидивы СКУ; прогрессия ЗНО через несколько месяцев после отмены ИКТИ Relapses of CLS; tumor progression after several months of ICI discontinuation

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Источник Source	Пол/воз- раст, лет Gender/age, years	ЗНО Malignancy	Препарат Drug	Время развития СКУ, нед Time of CLS development, weeks	Клинические проявления Clinical features	Терапия СКУ CLS therapy	Исход Outcome
Ni H. и соавт. [38] Ni H. et al. [38]	М/64 M/64	Карцинома пищеводно-же- лудочного перехода Esophag- ogastric junction carcinoma	Пембролизумаб Pembrolizumab	6	Периферические отеки, асцит Peripheral edema, ascites	Только ГК GCs only	Улучшение симпто- мов в течение 4 дней; прогрессия ЗНО спустя 1 месяц Improvement within 4 days; tumor progression after 1 month
Tachi H. и соавт. [39] Tachi H. et al. [39]	Ж/68 F/68	НМРЛ NSCLC	Ниволумаб/ипили- муаб Nivolumab/ ipilimumab	12,4	Отек легких Pulmonary edema	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Летальный (срок не указан) Death (time not indicated)
Raja A. и соавт. [40] Raja A. et al. [40]	Ж/47 F/47	Меланома Melanoma	Ниволумаб/ипили- муаб Nivolumab/ ipilimumab	—	Периферические отеки (анасарка), асцит Peripheral edema (anasarca), ascites	Только ГК GCs only	Улучшение в течение 2 нед; прогрессия ЗНО (срок не указан) Improvement within 2 weeks; tumor progression (time not indicated)
Castelli M. и соавт. [41] Castelli M. et al. [41]	М/39 M/39	Меланома Melanoma	Пембролизумаб; ниволумаб/ипили- муаб Pembrolizumab; nivolumab/ ipilimumab	—	Лихорадка, перифериче- ские отеки, плевральный и перикардиальный выпот, хилезный асцит Fever, peripheral edema, pleural and pericardial effusion, chylous ascites	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Рецидивы СКУ; гибель от прогрессии ЗНО спустя 6 мес от развития 1-го эпизода СКУ Relapses of CLS; death from tumor progression after 6 months
Imam N. и соавт. [42] Imam N. et al. [42]	М/71 M/71	Гюртле-клеточ- ный рак ЩЖ Hurthle cell TC	Пембролизумаб Pembrolizumab	—	Анасарка, ОПП Anasarca, AKI	Только 2-я линия 2 nd -line immunosuppression only	Улучшение в течение 2 нед Improvement within 2 weeks
Ertl C. и соавт. [43] Ertl C. et al. [43]	Ж/23 F/23	Адренокорти- кальный рак Adrenocortical cancer	Пембролизумаб Pembrolizumab	—	Периферические отеки, плевральный выпот, хилезный асцит Peripheral edema, pleural effusion, chylous ascites	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение (срок не указан) Improvement (time not indicated)

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Источник Source	Пол/воз- раст, лет Gender/age, years	ЗНО Malignancy	Препарат Drug	Время развития СКУ, нед Time of CLS development, weeks	Клинические проявления Clinical features	Терапия СКУ CLS therapy	Исход Outcome
Shah R. и соавт. [44] Shah R. et al. [44]	Ж/35 F/35	Тройной негативный РМЖ Triple-negative BC	Пембролизумаб Pembrolizumab	–	Периферические отеки, плевральный выпот, асцит Peripheral edema, pleural effusion, ascites	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение через 5 циклов ВВИГ Improvement after 5 cycles of IVIG
Peddi V.C. и соавт. [45] Peddi V.C. et al. [45]	М/65 M/65	НМРЛ NSCLC	Пембролизумаб Pembrolizumab	12	Периферические отеки, отек легких Peripheral edema, pulmonary edema	Только ГК GCs only	Улучшение (срок не указан) Improvement (time not indicated)
Roberge-Maltais E. и соавт. [46] Roberge-Maltais E. et al. [46]	Ж/40 F/40	РШМ CC	Пембролизумаб Pembrolizumab	–	Периферические отеки, асцит, плевральный выпот Peripheral edema, ascites, pleural effusion	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение в течение 4 мес; в дальней- шем – прогрессия ЗНО Improvement within 4 months; later – tumor progression
Brandford R. K. и соавт. [47] Brandford R. K. et al. [47]	Ж/67 F/67	НМРЛ NSCLC	Пембролизумаб Pembrolizumab	–	Периферические отеки, плевральный выпот, асцит Peripheral edema, pleural effusion, ascites	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение в течение 1 мес Improvement within 1 month
Muddasani A. и соавт. [48] Muddasani A. et al. [48]	Ж/40 F/40	Меланома Melanoma	Релатлимаб/ ниволумаб Relatlimab/nivolumab	21	Периферические отеки, плевральный выпот Peripheral edema, pleural effusion	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение через 10 дней с начала терапии ВВИГ; полное разрешение симптомов – спустя год Improvement after 10 days from IVIG administration; total regression of symptoms after 1 year

Окончание табл. 3
End of table 3

Источник Source	Пол/воз- раст, лет Gender/age, years	ЗНО Malignancy	Препарат Drug	Время развития СКУ, нед Time of CLS development, weeks	Клинические проявления Clinical features	Терапия СКУ CLS therapy	Исход Outcome
Lambert K. и соавт. [49] Lambert K. et al. [49]	Ж/65 F/65	Рак эндометрия Endometrial cancer	Пембролизумаб Pembrolizumab	34	Анасарка, ОПП, гипона- триемия, лихорадка Anasarca, AKI, hyponatremia, fever	ГК и 2-я линия GCs and 2 nd -line immunosuppression	Улучшение в течение 5 дней после начала терапии ВВИГ Improvement after 5 days from IVIG administration

Примечание. ЗНО — злокачественное новообразование; СКУ — синдром капиллярной утечки; Ж — женщина; М — мужчина; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОПП — острое повреждение почек; ГК — глюкокортикостероиды; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; PD-1 (programmed cell death 1) — белок программируемой клеточной гибели 1; CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) — антиген цитотоксических лимфоцитов 4; ИКТИ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; ШЖ — щитовидная железа; РМЖ — рак молочной железы; РШМ — рак шейки матки.

Note. CLS — capillary leak syndrome; F — female; M — male; NSCLC — non-small cell lung cancer; AKI — acute kidney injury; GCs — glucocorticoids; IVIG — intravenous immunoglobulin; PD-1 — programmed cell death 1; CTLA-4 — cytotoxic lymphocyte antigen 4; ICI — immune checkpoint inhibitors; TC — thyroid cancer; BC — breast cancer; CC — cervical cancer.

препаратов, при развитии СКУ необходимо исключить токсичность других лекарств, помимо ИКТИ.

Клиническая картина и диагностика синдрома капиллярной утечки

В настоящий момент СКУ не имеет валидированных диагностических критериев. В классических случаях клиническая картина включает триаду основных симптомов: гипоальбуминемию <3 г/дл, гемоконцентрацию с гематокритом >49–50 % у мужчин и >43–45 % у женщин или уровень гемоглобина >20 г/дл и гипотонию с систолическим артериальным давлением <90 мм рт. ст. [26]. Впрочем, по мнению ряда авторов, при вторичном СКУ гемоконцентрация может варьировать [50, 51]. В обзоре J. Wong So и соавт. повышение гематокрита отмечено у 77 % пациентов [52]. Выраженная гемоконцентрация коррелирует с тяжестью эпизода и является предиктором неблагоприятного исхода [53].

Важное проявление СКУ — отечный синдром. Такое побочное явление лекарственных средств встречается часто и может быть обусловлено различными механизмами [54]. При СКУ, в том числе иммуноопосредованном, патофизиология отеков связана с резким повышением капиллярной проницаемости, выходом жидкости из сосудистого русла в интерстиций, а также компенсаторной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержкой натрия и воды [53]. В типичных случаях СКУ наблюдаются генерализованные отеки лица, туловища, конечностей, однако более легкие эпизоды могут сопровождаться локальным отеком и напоминать лимфедему или ангионевротический отек [55]. Другими проявлениями транссудации могут стать серозиты, в ряде случаев — хилоторакс/хилоперитонеум. Данные проявления часто присутствуют в комбинации [14].

Дополнительными проявлениями СКУ служат увеличение массы тела (один из ранних симптомов), одышка, лихорадка [14, 52]. Важно подчеркнуть, что из-за резкого снижения почечной перфузии возможно развитие преренального ОПП. Капиллярная утечка может приводить к ишемическому отеку мышц и развитию рабдомиолиза, что, в свою очередь, ведет к внутриканальцевой обструкции и уже ренальному ОПП [29]. Также существует гипотеза о возможном цитокиновом повреждении почечных канальцев [53]. В исследовании Р. Кароог и соавт. ОПП зарегистрировано у половины пациентов с синдромом Кларксона [25]. В обзоре J.I. Shin и соавт., посвященном СКУ у онкологических больных, показано, что примерно в 28 % случаев регистрируется олигурия [27].

В исследовании М. Velev и соавт. показано, что большая часть пациентов обращались за медицинской помощью на поздних, клинически манифестных стадиях СКУ (III–IV по STCAE 5.0), что можно объяснить

неспецифической симптоматикой и широким спектром дифференциальной диагностики [14].

Методом обследования, позволяющим подтвердить СКУ, является сцинтиграфия с альбумином, меченным технецием-99, однако ее редко применяют в клинической практике [51].

В основном используются рутинные лабораторные и инструментальные методы: клинический и биохимический анализы крови, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование плевральных полостей, органов брюшной полости и другие. Важным диагностическим методом является пункция серозных полостей с цитологическим исследованием отделяемого.

Дифференциальная диагностика синдрома капиллярной утечки

В силу неспецифичности симптомов СКУ может имитировать разнообразные заболевания и состояния. Наиболее ранними клиническими проявлениями служат увеличение массы тела и отечный синдром различной степени выраженности. Местные отеки при легком течении СКУ следует дифференцировать с лимфостазом, ангионевротическим, венозным отеками, местными отеками при приеме лекарственных препаратов (например, блокаторов кальциевых каналов). При генерализованных отеках необходимо проводить дифференциальную диагностику с хронической сердечной недостаточностью, нефротическим синдромом, энтеропатиями. Кроме того, учитывая высокую встречаемость ИКТИ-опосредованного гипотиреоза, который может сопутствовать или предшествовать СКУ, генерализованный отечный синдром может быть воспринят как проявление микседемы. Важно помнить, что при микседеме отек плотный, не сохраняющий ямок после надавливания. Существуют и более

нетривиальные ситуации, требующие дифференциальной диагностики. Так, редким осложнением терапии ИКТИ является эозинофильный фасциит, который сопровождается плотным воспалительным отеком кожи и фасций конечностей [56].

При развитии шока стоит исключать сепсис и системную анафилаксию [57]. Характерно, что гемоконцентрация и гипотензия при СКУ хуже поддаются коррекции инфузионной терапией или введением вазопрессоров в отличие от таковых при сепсисе [55].

Выпот в серозной полости у пациентов с ЗНО может быть обусловлен инвазией или метастазированием, что требует проведения цитологического исследования жидкости [58].

Сложную задачу представляет дифференциальная диагностика между вторичной капиллярной утечкой и синдромом Кларксона. Хотя традиционно считается, что клиническая картина при этих патологиях идентична [27], накапливаются данные о некоторых различиях в динамике и вариабельности их основных симптомов (табл. 4).

Принципы лечения

Лечение СКУ, вызванного ИКТИ, является сложной задачей из-за редкости патологии, отсутствия достаточного количества клинических исследований и невозможности применения стандартизированной терапии. Подход к терапии в настоящий момент базируется на общих принципах лечения ИОНЯ, а также на использовании патогенетических и симптоматических средств, показавших эффективность в лечении синдрома Кларксона [53].

Появление ИОНЯ ставит под сомнение возможность дальнейшего противоопухолевого лечения с использованием ИКТИ. Уменьшение дозы, вероятно, не приведет к успеху, так как развитие ИОНЯ не зависит от дозы препарата [5]. Но возникновение ИОНЯ

Таблица 4. Сравнительная характеристика первичного СКУ (синдрома Кларксона) и СКУ, вызванного приемом ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

Table 4. Comparative characteristics of primary CLS (Clarkson's syndrome) and CLS caused by the use of immune checkpoint inhibitors

Характеристика Characteristic	Первичный СКУ Primary CLS	СКУ, вызванный приемом ИКТИ ICI-induced CLS
Определение Definition	Редкое, потенциально фатальное заболевание, характеризующееся стереотипными «приступами» повышения капиллярной проницаемости [24, 25] A rare, potentially fatal disorder characterized by stereotypical "attacks" of increased capillary permeability [24, 25]	Побочное явление терапии ИКТИ A side effect of ICI therapy
Клинико-лабораторные проявления Clinical and laboratory features	Генерализованные отеки, в том числе полостные, не характерен отек легких [51]. Триада лабораторных признаков: выраженная гемоконцентрация, гипоальбуминемия, гиповолемия [26, 50] Generalized edema, including cavitory edema, pulmonary edema is not typical [51]. Triad of laboratory signs: pronounced hemoconcentration, hypoalbuminemia, hypovolemia [26, 50]	Генерализованные отеки, в том числе полостные, часто отек легких [51]. Гемоконцентрация менее постоянна [50, 51] Generalized edema, including cavitory edema, pulmonary edema is typical [51]. Hemoconcentration is less constant [50, 51]

Окончание табл. 4

End of table 4

Характеристика Characteristic	Первичный СКУ Primary CLS	СКУ, вызванный приемом ИКТИ ICI-induced CLS
Характер течения Course of the disease	Рецидивирующее течение; быстрое развитие [50, 51, 59] Reccurent course; rapid development [50, 51, 59]	Однократный эпизод, рецидив возможен при повторном воздействии триггера; течение эпизода более медленное [50, 51, 53] Single episode, relapse possible with repeated exposure to the trigger; development is slower [50, 51, 53]
Триггеры Triggers	Часто отмечается связь с вирусной инфекцией [60] A connection with viral infection is often noted [60]	Связь с приемом препарата из группы ИКТИ Association with treatment with an ICI drug
Парапротеинемия Monoclonal gammopathy	Связь с МГНГ [51, 59] Association with MGUS [51, 59]	Как правило, не обнаруживается Typically not detected
Цитокиновый профиль Cytokine profile	Повышение уровней VEGF, Ang-2, CXCL10, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , CCL2 отражает внутренний эндотелиальный дефект [53] Increased VEGF, Ang-2, CXCL10, IL-6, IL-8, TNF α , CCL2 reflects an intrinsic endothelial defect [53]	Повышение уровней VEGF, Ang-2, CXCL10, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α отражает системное воспаление или прямую цитотоксичность лекарств [53] Increased VEGF, Ang-2, CXCL10, IL-6, IL-8, TNF α reflects systemic inflammation or direct drug cytotoxicity [53]
Осложнения Complications	Гиповолемический шок, полиорганная недостаточность Hypovolemic shock, multiple organ failure	
Терапевтические опции Therapeutic options	• Поддерживающая терапия: стабилизация гемодинамики, диуретики [53]; • препараты, повышающие уровень цАМФ: аминофиллин, теофиллин, тербуталин [59]; • в отдельных случаях зарегистрирована эффективность ингибиторов сигнального пути VEGF [33, 61] • Supportive therapy: hemodynamic stabilization, diuretics [53]; • drugs that increase cAMP levels: aminophylline, theophylline, terbutaline [59]; • the efficacy of VEGF signaling pathway inhibitors has been reported in isolated cases [33, 61]	
	• ВВИГ (используется как в остром периоде, так и с профилактической целью) [53, 57]; • эффективность антицитокиновой терапии не доказана [57]; • ГК малоэффективны [57, 59] • IVIG (used both in the acute period and for prophylactic purposes) [53, 57]; • the effectiveness of anti-cytokine therapy has not been proven [57]; • GCs are ineffective [57, 59]	• Принципы лечения аналогичны принципам лечения других ИОНЯ и включают: отмену вызвавшего их препарата, ГК в высоких дозах, иммуносупрессанты 2-й линии [10, 62]; • эффективность профилактического введения ВВИГ не изучена • Treatment principles are similar to those for other irAEs and include: discontinuation of the offending drug, high-dose GCs, 2nd-line immunosuppressants [10, 62]; • the effectiveness of prophylactic IVIG administration has not been studied

Примечание. СКУ — синдром капиллярной утечки; ИКТИ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; МГНГ — моноклональная гаммапатия неясного генеза; VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов; Ang-2 — ангиопоэтин-2; CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) — хемокин мотива C-X-C с лигандом 10; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ИЛ-8 — интерлейкин 8; ФНО α — фактор некроза опухоли α ; CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2) — хемокин мотива C-C с лигандом 2; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; ГК — глюкокортикоид; ИОНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления.

Note. CLS — capillary leak syndrome; ICI — immune checkpoint inhibitors; MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance; VEGF — vascular endothelial growth factor; Ang-2 — angiopoietin-2; CXCL10 — C-X-C motif chemokine ligand 10; IL-6 — interleukin 6; IL-8 — interleukin 8; TNF α — tumor necrosis factor α ; CCL2 — C-C motif chemokine ligand 2; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; IVIG — intravenous immunoglobulin; GCs — glucocorticoids; irAEs — immune-related adverse events.

не всегда означает отмену ИКТИ. Согласно современным руководствам, тактика зависит от конкретной пораженной системы и степени тяжести ИОНЯ. Общие принципы предполагают, что при ИОНЯ I степени тяжести возможно продолжение терапии с тщательным мониторингом. Нежелательные реакции II степени требуют приостановки терапии ИКТИ с возможностью возвращения, когда симптомы регрессируют до I степени и ниже. При III степени ИОНЯ терапия ИКТИ приостанавливается, назначается активная иммуносупрессивная терапия. Четвертая степень требует немедленного полного прекращения приема ИКТИ (за исключением эндокринопатий) [10, 62]. Однако в силу своей редкости SKU не описан в действующих руководствах по ИОНЯ, и потому тактика ведения таких пациентов пока не разработана. Как правило, клиницисты полностью отменяют ИКТИ из-за потенциальной опасности состояния и довольно высокого риска рецидива: по современным данным, после возобновления ИКТИ ИОНЯ рецидивируют в 30 % случаев [63, 64].

И все же вопрос возобновления ИКТИ требует дальнейшего изучения. Следует помнить, что ИКТИ являются высокоэффективной терапией агрессивных, часто метастатических ЗНО: меланомы, немелкоклеточного рака легкого и др. Кроме того, по современным данным, ИОНЯ (в том числе SKU) очень редко наблюдаются на фоне прогрессирования рака, что подтверждает их связь с хорошим патоморфологическим ответом опухоли. В проанализированных нами клинических наблюдениях лишь у 1 пациента SKU развился одновременно с ухудшением течения онкологического заболевания [14].

Основой патогенетического лечения ИОНЯ являются иммуносупрессивные препараты. Как правило, при токсичности 3-й степени по СТСАЕ 5.0 рекомендуются приостановка терапии ИКТИ, а также назначение высоких доз ГК (1–2 мг/кг/сут преднизолона или метилпреднизолона) как 1-й линии иммуносупрессии. Затем доза должна постепенно снижаться в течение как минимум 4–6 нед [10, 62]. В проведенном нами анализе ГК как средство 1-й линии применялись у 20 (80 %) из 25 пациентов. Предполагается, что ГК наиболее эффективны в ранний период SKU, в то время как в более позднем периоде в эндотелии формируется значимый дефект. Отсюда можно заключить, что система стадирования SKU по времени от начала развития может стать полезной для клинической практики [38, 53].

Оценка эффективности ГК в представленном обзоре представляет собой сложную задачу. Мы приняли за эффективность ГК ситуации, когда улучшение (хотя бы частичное) наблюдалось на фоне приема ГК как единственной иммуносупрессивной терапии (в одной из линий или за весь период лечения), за неэффективность — ситуации, когда улучшение не наблюдалось на фоне приема ГК в качестве монотерапии или в со-

ставе комбинированной иммуносупрессии. Случаи, в которых улучшение произошло на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии или в которых ГК не применялись, не включались (5 случаев). Таким образом, из 20 пациентов у 8 (40 %) терапия ГК привела к частичному или полному улучшению. К сожалению, при отсутствии крупных исследований в настоящий момент нет возможности сопоставить полученный результат с данными литературы.

Как правило, ИОНЯ, рефрактерные к высоким дозам ГК, требуют назначения иммуносупрессантов 2-й линии [10, 62]. Алгоритм выбора препарата в данном случае не регламентирован действующими рекомендациями. Предполагается, что чувствительность к тому или иному препарату зависит от типа ИОНЯ. Наиболее часто в клинической практике применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, адалимумаб) [65, 66]. Кроме того, могут применяться ингибиторы интерлейкинов (например, тоцилизумаб), инфузии ВВИГ, средства из группы базисных антиревматических препаратов (метотрексат, гидроксихлорохин), циклофосфамид, микофенолата мофетил, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), блокаторы киназ и ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих), а также ритуксимаб [66, 67]. В отобранных авторах клинических случаях 52 % пациентов получали иммуносупрессанты 2-й линии, наиболее часто (62 %) применялся ВВИГ. Он обладает выраженным иммуномодулирующим действием и хорошо зарекомендовал себя в терапии синдрома Кларксона, где используется как в остром периоде, так и в качестве профилактики [53]. В проведенном анализе инфузии ВВИГ выполнялись 12 пациентам, у 7 (58 %) из них наблюдался явный клинический эффект от введения. Применение ВВИГ у пациентов с вторичной формой SKU требует дальнейшего изучения.

Использование длительной иммуносупрессии у онкопациентов опасно прогрессией опухоли и развитием инфекционных осложнений. Так, в исследовании R.J. Verheijden и соавт. показано, что пиковые дозы ГК и применение иммуносупрессантов 2-й линии независимо друг от друга снижают общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с ИОНЯ и распространенной меланомой, в то же время кумулятивная доза ГК статистически значимо не влияла на выживаемость [68]. Судя по всему, иммуносупрессия на ранних этапах лечения при помощи ИКТИ оказывает более значительное влияние на эффективность противоопухолевой терапии [69].

Другим специфическим направлением терапии SKU можно считать выключение функции эндотелиального фактора роста, высокий уровень которого обнаруживается в крови части пациентов с SKU (как первичным, так и вторичным) в острый период [57]. Таким образом, в ряде случаев возможно

эффективное лечение острого эпизода при помощи моноклональных антител к самому фактору или ингибиторов тирозинкиназ, ответственных за дальнейший сигнальный путь [33, 46].

Необходимым компонентом ведения острого периода СКУ является поддерживающая терапия: инфузионная терапия, применение диуретиков, вазопрессоров, а также дренирование серозных полостей. При развитии ОПП может потребоваться заместительная почечная терапия [53].

Смертность при синдроме капиллярной утечки

Ввиду отсутствия крупных исследований летальность при индуцированном ИКТИ СКУ в настоящий момент точно не установлена. Непосредственными причинами гибели при капиллярной утечке любого генеза становятся гиповолемический шок и развивающаяся вслед за ним полиорганная недостаточность. Дополнительное негативное влияние на прогноз оказывают низкая осведомленность медицинского персонала и сложность дифференциальной диагностики.

При синдроме Кларксона смертность в течение 5 лет оценивается в 20–35 % [25, 29]. Как было указано выше, эпизоды вторичной капиллярной утечки, по-видимому, протекают в менее тяжелой и острой

форме. Но опасность иммуноопосредованного СКУ нельзя недооценивать: даже в случае успешного купирования эпизода немедленная отмена ИКТИ и активная иммуносупрессия, как правило, приводят к прогрессии ЗНО и/или инфекционным осложнениям, что существенно влияет на выживаемость. Так, по данным проведенного авторами анализа клинических случаев, общая летальность составила 28 %.

Заключение

СКУ является редким и почти неизученным, но потенциально опасным осложнением противоопухолевой терапии. Ввиду роста применения ИКТИ в онкологической практике возможен и рост встречаемости иммуноопосредованного СКУ. Наиболее ранним его признаком можно считать прибавку в массе тела; отсутствие традиционной триады симптомов не исключает диагноз. Подходы к лечению этого нежелательного явления требуют дальнейшей разработки. Основу терапии составляют иммуносупрессивные препараты. В представленном обзоре применение ВВИГ продемонстрировало лучшую эффективность по сравнению с ГК. Летальность при данном осложнении связана как непосредственно с СКУ, так и с осложнениями иммуносупрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pauken K.E., Dougan M., Rose N.R. et al. Adverse events following cancer immunotherapy: obstacles and opportunities. *Trends Immunol* 2019;40(6):511–23. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.002
2. Tivol E.A., Borriello F., Schweitzer A.N. et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995;3(5):541–7. DOI: 10.1016/1074-7613(95)90125-6
3. Wang Y., Zhang H., Liu C. et al. Immune checkpoint modulators in cancer immunotherapy: recent advances and emerging concepts. *J Hematol Oncol* 2022;15(1):111. DOI: 10.1186/s13045-022-01325-0
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, Published: November 27, 2017, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
5. De Miguel M., Calvo E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell* 2020;38(3):326–33. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.004
6. Martins F., Sofiya L., Sykietis G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(9):563–80. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0
7. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836
8. Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U. et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(4):519–27. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5570
9. Serna-Higuera L.M., Amaral T., Forschner A. et al. Association between immune-related adverse events and survival in 319 stage IV melanoma patients treated with PD-1-based immunotherapy: an approach based on clinical chemistry. *Cancers (Basel)* 2021;13(23):6141. DOI: 10.3390/cancers13236141
10. Haanen J.B.A.G., Carbone F., Robert C. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv119–42. DOI: 10.1093/annonc/mdx225
11. Andres M.S., Ramalingam S., Rosen S.D. et al. The spectrum of cardiovascular complications related to immune-checkpoint inhibitor treatment: including myocarditis and the new entity of non inflammatory left ventricular dysfunction. *Cardiooncology* 2022;8(1):21. DOI: 10.1186/s40959-022-00147-w
12. Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Spectrum of cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
13. Javadi A., Bennett C., Rao A. et al. Rare immune-related adverse events (irAEs): approach to diagnosis and management. *Pharmaceut Med* 2024;38(1):25–38. DOI: 10.1007/s40290-023-00508-5
14. Velez M., Baroudjian B., Pruvost R. et al. Immune-related generalised oedema – a new category of adverse events with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2023;179:28–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.11.001
15. Phillips G.S., Wu J., Hellmann M.D. et al. Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2746–58. DOI: 10.1200/JCO.18.02141
16. Belum V.R., Benhuri B., Postow M.A. et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.010

17. Zhai Y., Ye X., Hu F. et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):286. DOI: 10.1186/s40425-019-0754-2
18. Johnson D.B., Nebhan C.A., Moslehi J.J. et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(4):254–67. DOI: 10.1038/s41571-022-00600-w
19. Riveiro-Barciela M., Carballal S., Díaz-González Á. et al. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU. *Gastroenterol Hepatol* 2024;47(4):401–32. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2023.10.009
20. Suresh K., Naidoo J., Lin C.T. et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: Benefits and pulmonary toxicities. *Chest* 2018;154(6):1416–23. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1048
21. Choi J., Lee S.Y. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Immune Netw* 2020;20(1):e9. DOI: 10.4110/in.2020.20.e9
22. Spain L., Diem S., Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51–60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001
23. Abdel-Wahab N., Suarez-Almazor M.E. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 7):vii40–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kez297
24. Clarkson B., Thompson D., Horwith M. et al. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193–216. DOI: 10.1016/0002-9343(60)90018-8
25. Kapoor P., Greipp P.T., Schaefer E.W. et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):905–12. DOI: 10.4065/mcp.2010.0159
26. Anipindi M., Kacarow J., Bitetto D. Systemic capillary leak syndrome (SCLS) presentation in patients receiving anti-cancer treatments. *Cureus* 2023;15(4):e38335. DOI: 10.7759/cureus.38335
27. Shin J.I., Lee K.H., Lee I.R. et al. Systemic capillary leak syndrome (Clarkson's syndrome) in cancer patients: a systematic review. *J Clin Med* 2018;7(11):418. DOI: 10.3390/jcm7110418
28. Mertz P., Lebrun-Vignes B., Salem J.E. et al. Characterizing drug-induced capillary leak syndromes using the World Health Organization VigiBase. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):433–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.001
29. Izzedine H., Mathian A., Amoura Z. et al. Anticancer drug-induced capillary leak syndrome. *Kidney Int Rep* 2022;7(5):945–953. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.02.014
30. Lescure C., Lescoat A., Sale A. et al. Systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease) as a complication of anti-programmed death 1 immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2019;14(6):e131–2. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.02.003
31. Umeda Y., Hayashi H., Sugiyama S. et al. Systemic capillary leak syndrome triggered by anti-programmed death 1 checkpoint inhibitor in psoriasis. *J Dermatol* 2020;47:1322–5. DOI: 10.1111/1346-8138.15541
32. Polishchuk I., Yakobson A., Zemel M. et al. Nivolumab-induced systemic capillary leak syndrome as an ultra rare life-threatening phenomenon of late toxicity and intravenous immunoglobulin efficacy. *Immunotherapy* 2021;13(10):807–11. DOI: 10.2217/imt-2020-0335
33. Qin H., Vlamincik B., Owoyemi I. et al. Successful treatment of pembrolizumab-induced severe capillary leak syndrome and lymphatic capillary dysfunction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2021;5(3):670–4. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.004
34. Neuville C., Aubin F., Puzenat E. et al. Nivolumab-induced capillary leak syndrome associated with chylothorax in a melanoma patient: a case report and review of the literature. *Front Oncol* 2022;12:1032844. DOI: 10.3389/fonc.2022.1032844
35. Marin A.I., Deitz G.A., Mudie L.I. et al. Bilateral choroidal effusions and angle closure in the setting of systemic capillary leak syndrome from HLA-directed vaccine and pembrolizumab therapy for squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2022;29:101777. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101777
36. Petitdemange A., Béguin L., Dimitrov Y. Immune checkpoint inhibitors-induced systemic capillary leak syndrome: a report of two cases. *Rev Med Interne* 2023;44(1):35–7. DOI: 10.1016/j.revmed.2022.11.001
37. Grzegorzczak A., Marczyńska Z., Matkowski R. et al. Severe complications of nivolumab monotherapy in an adolescent with malignant melanoma. *Cent Eur J Immunol* 2023;48(3):251–6. DOI: 10.5114/ceji.2023.130864
38. Ni H., Ding X., Wu S. et al. Case report: clinical experience of treating pembrolizumab-induced systemic capillary leak syndrome (SCLS) in one patient with metastatic gastroesophageal junction squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2023;29:1611330. DOI: 10.3389/pore.2023.1611330
39. Tachi H., Shibagaki A., Teshima S. et al. Capillary leak syndrome with pulmonary edema preceded by organizing pneumonia caused by combination therapy with nivolumab and ipilimumab: a case report. *JTO Clin Res Rep* 2023;4(4):100491. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2023.100491
40. Raja A., Kumar A., Abdullah M. et al. Checkpoint inhibitor-related capillary leak syndrome (CLS). *Cureus* 2024;16(3):e55719. DOI: 10.7759/cureus.55719
41. Castelli M., Betelli M., Valenti A. et al. A case of polyserositis, chyloous ascites and hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Case Rep Intern Med* 2024;11(7):004237. DOI: 10.12890/2024_004237
42. Imam N., Khan I., Michael G. et al. Capillary leak syndrome following immune checkpoint inhibition: a unique cause of acute kidney injury. *AJKD* 2024;83(4):26. DOI: 10.1053/j.ajkd.2024.01.090
43. Ertl C., Kroiss M., French L.E. et al. Extracorporeal photopheresis effective in immune-related capillary leak/polyserositis in splenectomized patient. *Eur J Cancer* 2025;216:115189. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.115189
44. Shah R., Saff R. Delayed capillary leak syndrome after pembrolizumab treatment of breast cancer. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024;1336:114. DOI: 10.1016/j.anai.2024.08.491
45. Peddi V.C., Siddique M.S., Jones C. et al. Pembrolizumab-induced capillary leak syndrome and recurrent pleural effusions: a rare complication. *Chest* 2024;166(4):a4162–3. DOI: 10.1016/j.chest.2024.06.2527
46. Roberge-Maltais E., Lévesque E., Castonguay V. et al. Pembrolizumab-induced simultaneous and refractory systemic capillary leak and cytokine release syndromes: a case report. *Curr Oncol* 2025;32(8):469. DOI: 10.3390/curroncol32080469
47. Branford R.K., Hernandez Lopez L., Gonzalez Frontera A.P. et al. Pembrolizumab-induced capillary leak syndrome: a rare but life-threatening immune-related adverse event. *Cureus* 2024;17(10):e95038. DOI: 10.7759/cureus.95038
48. Muddasani A., Waymire M.P., Bhatti S.A. Combination immunotherapy (relatlimab/nivolumab)-associated capillary leak syndrome: a case report. *AIM Clinical Cases* 2025;4:e250753. DOI: 10.7326/aimcc.2025.0753
49. Lambert K., Kistenfeger Q., Chalif J. et al. Immunotherapy-associated capillary leak syndrome in endometrial cancer: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep* 2025;61:101955. DOI: 10.1016/j.gore.2025.101955
50. Pineton de Chambrun M., Constantin J.M., Mathian A. et al. Clarkson's disease episode or secondary systemic capillary leak syndrome: that is the question! *Chest* 2021;159(1):441. DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.084
51. Duron L., Delestre F., Amoura Z. et al. Idiopathic and secondary capillary leak syndromes: a systematic review of the literature. *Rev Med Interne* 2015;36(6):386–94. [In French]. DOI: 10.1016/j.revmed.2014.11.005

52. Wong So J., Bouibede F., Jonville-Béra A.P. et al. Immune checkpoint inhibitor-associated capillary leak syndrome: a systematic review and a worldwide pharmacovigilance study. *J Intern Med* 2023;294(1):58–68. DOI: 10.1111/joim.13641
53. Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 2017;92(1):37–46. DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.029
54. Largeau B., Cracowski J.L., Lengellé C. et al. Drug-induced peripheral oedema: an aetiology-based review. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(8):3043–55. DOI: 10.1111/bcp.14752
55. Xie Z., Chan E., Yin Y. et al. Inflammatory markers of the systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Clin Cell Immunol* 2014;5:1000213. DOI: 10.4172/2155-9899.1000213
56. Benzaquen M., Christ L., Sutter N., Özdemir B.C. Nivolumab-induced eosinophilic fasciitis: an unusual immune-related adverse event that needs to be recognized by practitioners. *Ann Dermatol Venerol* 2023;140(4):304–7. DOI: 10.1016/j.annder.2023.07.001
57. Bichon A., Bourenne J., Gannier M. et al. Capillary leak syndrome: state of the art in 2021. *Rev Med Interne* 2021;42(11):789–96. DOI: 10.1016/j.revmed.2021.05.012
58. Zierold S., Akcetin L.S., Gresser E. et al. Checkpoint-inhibitor induced oolyserositis with edema. *Cancer Immunol Immunother* 2022;71(12):3087–92. DOI: 10.1007/s00262-022-03211-7
59. Druey K.M., Greipp P.R. Narrative review: Clarkson disease-systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med* 2010;153(2):90–8. DOI: 10.1059/0003-4819-153-2-201007200-00005
60. Amoura Z., Papo T., Ninet J. et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997;103(6):514–9. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00272-6
61. Yabe H., Yabe M., Koike T. et al. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood* 2010;115(13):2723–4. DOI: 10.1182/blood-2009-11-247056
62. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J. et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385
63. Dolladille C., Ederhy S., Sassier M. et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(6):865–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726
64. L'Orphelin J.M., Da Silva A., Cabon J. et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events: a retrospective study from VigiBase update in 2024 looking for emergent safety signals. *BMJ Open* 2024;14(12):e091708. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-091708
65. Ruf T., Kramer R., Forscher A. et al. Second-line therapies for steroid-refractory immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2024;203:114028. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114028
66. Ogusu S., Harutani Y., Tozuka T. et al. Second-line immunosuppressant administration for steroid-refractory immune-related adverse events in patients with lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2023;72(11):3765–72. DOI: 10.1007/s00262-023-03528-x
67. Verheijden R.J., van Eijs M.J.M., May A.M. et al. Immunosuppression for immune-related adverse events during checkpoint inhibition: an intricate balance. *NPJ Precis Oncol* 2023;7(1):41. DOI: 10.1038/s41698-023-00380-1
68. Verheijden R.J., Burgers F.H., Janssen J.C. et al. Corticosteroids and other immunosuppressants for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor effectiveness in melanoma. *Eur J Cancer* 2024;207:114172. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114172
69. Bai X., Hu J., Betof Warner A. et al. Early use of high-dose glucocorticoid for the management of irAE is associated with poorer survival in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1 monotherapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(21):5993–6000. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1283

Вклад авторов

А.А. Клименко: редактирование и окончательное утверждение рукописи;
 А.А. Кондрашов: дизайн статьи, написание и редактирование статьи;
 Д.Ю. Андрияшкина: написание и редактирование статьи;
 Э.С.Р. Криман, С.Ю. Корчма: анализ литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: article editing and final approval;
 A.A. Kondrashov: article design, article writing and editing;
 D.Yu. Andriyashkina: article writing and editing;
 E.S.R. Criman, S.Yu. Korchma: literature analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
 Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
 Э.С.Р. Криман / E.S.R. Criman: <https://orcid.org/0009-0001-8667-8511>
 С.Ю. Корчма / S.Yu. Korchma: <https://orcid.org/0009-0009-3651-5990>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2022 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the journal “The Clinician” since 2022, but is not related to the decision to publish the article. The article has passed the review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.12.2025. **Принята к публикации:** 23.12.2025. **Опубликована онлайн:** 17.03.2026.

Article submitted: 04.12.2025. **Accepted for publication:** 23.12.2025. **Published online:** 17.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K756>

МЕДИЦИНСКАЯ ГРАМОТНОСТЬ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

В.Н. Ларина¹, Т.А. Матвейчук¹, Е.В. Ларина²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20

Контакты: Вера Николаевна Ларина larinav@mail.ru

В ответ на глобальный рост частоты возникновения хронических неинфекционных заболеваний Всемирная организация здравоохранения и Организация Объединенных Наций приняли стратегии по снижению преждевременной смертности. Ключевой задачей для достижения цели признано повышение грамотности в вопросах здоровья (ГЗ) населения, которая определяется как сочетание знаний, мотивации и практических навыков для поддержания здоровья. Основными навыками для развития ГЗ являются понимание, объяснение и изменение поведения, связанного со здоровьем. Важность данной проблемы в профилактике заболеваний подчеркивает тот факт, что в ряде стран уже созданы отдельные национальные программы по повышению ГЗ, а в некоторых странах данная тема включена в национальную стратегию по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний. Для оценки ГЗ существуют различные модели и опросники, однако отсутствие единого стандартизированного инструмента затрудняет эту задачу. Наиболее продуманными за счет оценивания у испытуемых концептуально разных областей ГЗ считаются HLQ (The Health Literacy Questionnaire, Опросник по грамотности в вопросах здоровья) и HLS-EU-Q (European Health Literacy Survey Questionnaire, Европейский опросник по медицинской грамотности). Исследования показывают, что уровень ГЗ связан с социально-демографическими факторами: он ниже у пожилых людей, лиц с низким доходом и уровнем образования. Продемонстрировано, что пациенты с более низким уровнем ГЗ хуже осведомлены о болезнях, не участвуют в общественной жизни и имеют прогностически неблагоприятный паттерн поведения, т. е. малоподвижный образ жизни и неправильное питание. Особое внимание уделяется развитию цифровой ГЗ, так как она умеренно коррелирует с ведением здорового образа жизни, а также ГЗ в вопросах иммунопрофилактики.

Ключевые слова: медицинская грамотность в вопросах здоровья, рекомендация, оценка грамотности в вопросах здоровья, навык в области здоровья, медицинская грамотность в цифровом пространстве, приверженность к лечению, коммуникация, фактор риска, здоровый образ жизни, хроническое неинфекционное заболевание

Для цитирования: Ларина В.Н., Матвейчук Т.А., Ларина Е.В. Медицинская грамотность в современной клинической практике (аналитический обзор). Клиницист 2025;19(4):34–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K756>

Health literacy in contemporary clinical practice (an analytical review)

V.N. Larina¹, T.A. Matveychuk¹, E.V. Larina²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

²National Research University "Higher School of Economics"; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

Contacts: Vera Nikolaevna Larina larinav@mail.ru

In response to the global increase in chronic noncommunicable diseases, the World Health Organization and the United Nations have adopted strategies to reduce premature mortality. Improving the health literacy of the population which is defined as a combination of knowledge, motivation and practical skills to maintain health is recognized as a key task for achieving these goals. The basic skills for developing health literacy are understanding, explaining, and changing health-related behaviors. The importance of this issue in disease prevention is highlighted by the fact that a number of countries have already established separate national programs to improve health literacy, and in some countries this topic is included in the national strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. There are various

models and questionnaires for assessing health literacy, but the lack of a single standardized tool makes this work difficult. At the same time, The Health Literacy Questionnaire (HLQ) and the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q) are considered the most thoughtful due to the assessment of conceptually different areas of health literacy among the subjects. Research shows that the literacy rate is related to socio-demographic factors: it is lower among the elderly, people with low incomes and education levels. It has been demonstrated that patients with a lower level of health literacy are less aware of diseases, do not participate in public life, and have a prognostically unfavorable pattern of behavior, i. e. sedentary lifestyle and poor nutrition. Special attention is paid to the development of digital health literacy, as it moderately correlates with maintaining a healthy lifestyle, as well as medical literacy in matters of immunoprophylaxis.

Keywords: health literacy, recommendation, health literacy measurement, health competence, digital health literacy, medical adherence, communication, risk factor, healthy lifestyle, chronic non-infectious diseases

For citation: Larina V.N., Matveychuk T.A., Larina E.V. Health literacy in contemporary clinical practice (an analytical review). *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(4):34–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K756>

Введение

Грамотность в вопросах здоровья (ГЗ) привлекает все больше внимания как один из возможных подходов к укреплению здоровья. Благодаря техническому прогрессу становится проще использовать разные превентивные методы сохранения состояния здоровья на должном уровне, увеличивается количество и растет доступность медицинской информации для населения. Однако, несмотря на это, проблемой остается низкая осведомленность пациентов о факторах риска заболеваний и наличии самих заболеваний у большинства из них [1, 2].

Это обуславливает сохранение приверженности к принципам здорового образа жизни на низком уровне и, как следствие, рост числа пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в раннем возрасте, снижение качества жизни, увеличение риска госпитализаций и смерти. Выявление факторов риска, а также повышение уровня информированности населения в вопросах собственного здоровья позволят улучшить стратегию лечения и профилактики многих ХНИЗ.

Цель данной статьи — на основании анализа доступной литературы изучить уровень ГЗ населения как способности человека находить и понимать информацию о здоровье и здоровом образе жизни, знать основы профилактики заболеваний, а также в полном объеме следовать рекомендациям врача.

Методология поиска источников литературы

Методологический подход включал в себя поиск информации, посвященной ГЗ, в полнотекстовых отечественных и зарубежных источниках литературы, индексируемых в электронных базах PubMed (Medline), eLibrary, Google Scholar и опубликованных в период

с 2015 по 2025 г., по следующим ключевым словам: «медицинская грамотность в вопросах здоровья», «рекомендации», «оценка грамотности в вопросах здоровья», «коммуникация», «приверженность к лечению», «фактор риска», «здоровый образ жизни», «хронические неинфекционные заболевания». Также использованы некоторые основополагающие статьи, находящиеся в открытом доступе.

Понятие и компоненты грамотности в вопросах здоровья

Неуклонный рост ХНИЗ на глобальном уровне обусловил принятие международными организациями системных мер, направленных на предупреждение развития и прогрессирования основных из данных заболеваний. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала Глобальный план действий по профилактике ХНИЗ и борьбе с ними (2013–2020)¹, а Организация Объединенных Наций (ООН) закрепила снижение преждевременной смертности от ХНИЗ в числе целей устойчивого развития до 2030 г.²

Для достижения установленных показателей (снижение преждевременной смертности от ХНИЗ на 30 % к 2030 г.) был определен комплекс задач. Ключевой из них является повышение уровня ГЗ населения, что формирует фундаментальную базу для сохранения здоровья, а также для эффективной профилактики и контроля течения ХНИЗ. Таким образом, повышение ГЗ населения является одной из важных задач медицины XXI в.

Активное изучение ГЗ началось в 70-е годы прошлого века [3].

ВОЗ дала следующее определение ГЗ: «когнитивные и социальные навыки, которые определяют мотивацию и способность людей получать доступ к информации,

¹Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>

²Sustainable Development Goals. New York: United Nations; 2015. Available at: <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>

понимать ее и использовать для укрепления и поддержания хорошего здоровья» [4].

К. Sørensen и соавт. предложили всеобъемлющее определение ГЗ, представляя ее как комбинацию знаний, мотивации и практических навыков, которые помогают людям ориентироваться в информации о здоровье, чтобы заботиться о себе, предотвращать болезни и поддерживать высокое качество жизни [5].

Согласно модели, предложенной D. Nutbeam, ГЗ представляет собой сочетание базовой/функциональной (базовых навыков чтения и письма, позволяющих адекватно функционировать в повседневной жизни), коммуникативной/интерактивной (более совершенных когнитивных навыков, которые в сочетании с социальными навыками позволяют участвовать в повседневной жизни, применять знакомую информацию к новым обстоятельствам) и критической (навыки критического анализа информации, позволяющие более эффективно контролировать события своей жизни) грамотности в сфере здоровья (рис. 1) [6].

На данный момент существует 3 основные группы теоретических моделей, направленных на понимание, объяснение и изменение поведения, связанного со здоровьем, которые в перспективе могут стать основой единой интегративной модели.

Первая группа — мотивационные модели, акцентирующие роль социально-психологических факторов, определяющих вероятность проявления определенного поведения и его изменения (представляет собой континуум готовности к этому поведению — «модели континуума»).

Вторая группа — модели стадий, которые основываются на предположении о том, что изменение поведения происходит дискретно и проходит ряд стадий, каждая из которых обладает своими целями и задачами.

Третья группа — модели саморегуляции, основанные на тезисе о наличии стадий, выделяемых в процессе изменения поведения, которые опираются на закономерности саморегуляции состояния [7].

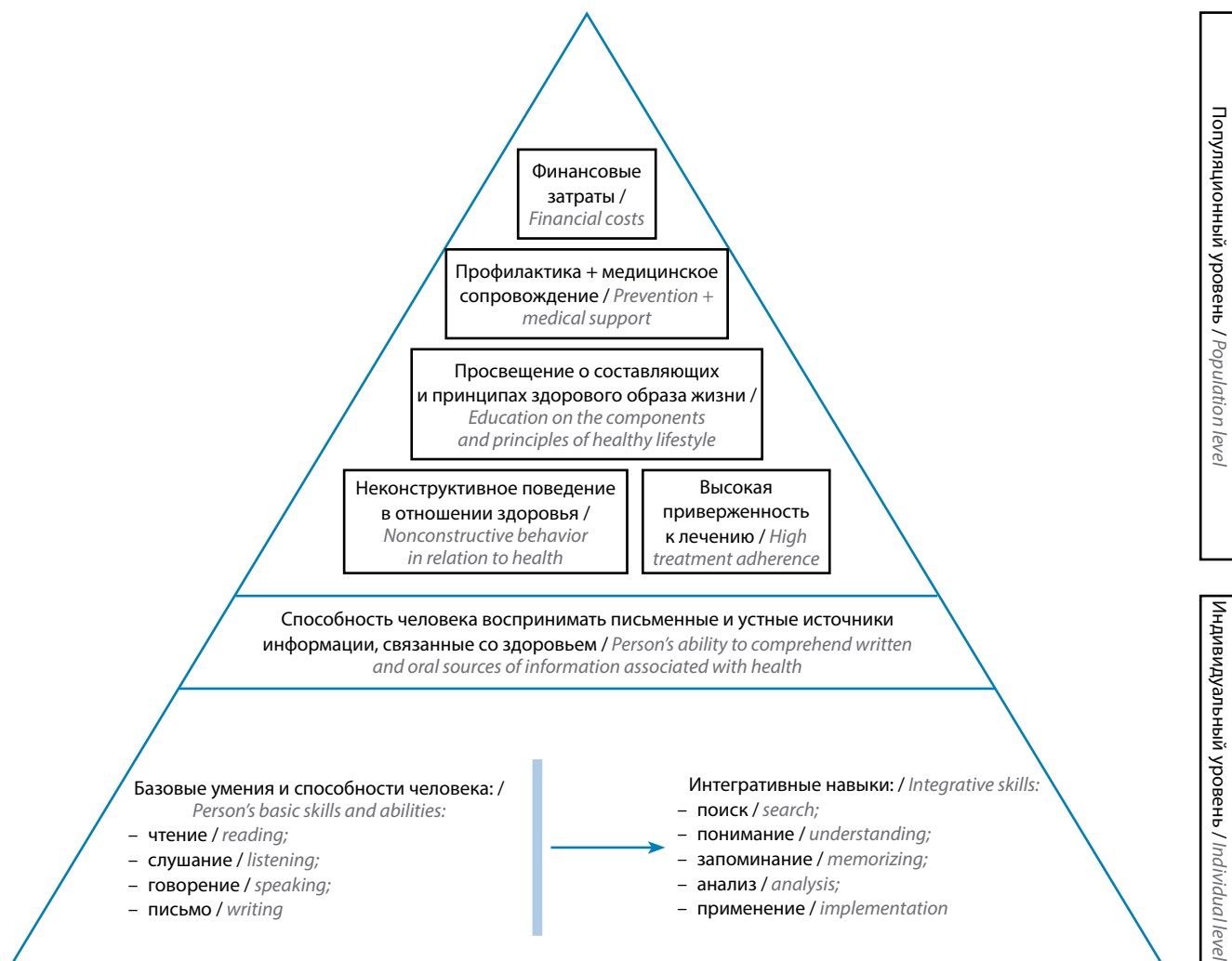


Рис. 1. Компоненты грамотности в вопросах здоровья от индивидуального до популяционного уровня
Fig. 1. Components of health literacy from individual to population level

Таким образом, существующая информация свидетельствует о том, что ГЗ уже не находится исключительно под ответственностью отдельно взятых людей, а рассматривается как задача множества медицинских специалистов, психологов и организаторов системы здравоохранения [8].

Инструменты оценки и инициативы по повышению грамотности в вопросах здоровья

С 90-х годов XX в. активно разрабатывались и внедрялись в практику опросники и шкалы, позволяющие оценить уровень ГЗ. М. Tavousi и соавт. проанализировали 361 исследование и обнаружили 39 шкал, оценивающих уровень ГЗ в целом, 90 — уровень грамотности у пациентов с конкретными заболеваниями, 22 шкалы, разработанные для использования в определенных когортах и 11 электронных опросников для оценки уровня грамотности населения. Авторами показано, что все представленные шкалы обладают высокой степенью надежности и валидности [9].

HLQ (Health Literacy Questionnaire, Опросник по грамотности в вопросах здоровья) и HLS-EU-Q (European Health Literacy Survey Questionnaire, Европейский опросник по медицинской грамотности) рассматриваются как максимально продуманные, поскольку включают в себя концептуально разные области ГЗ, позволяя оценить уровень знаний и потребности широкого круга людей [10, 11].

На русском языке разработан адаптированный русскоязычный опросник HLS19-Q22-RU_Russian, используемый в популяционных исследованиях по изучению ГЗ в Казахстане и среди русскоязычного населения в Германии и США (акт внедрения от 22.12.2021) [12]. Опросник является надежным инструментом для измерения и оценки ГЗ (коэффициент α Кронбаха внутренней согласованности и надежности опросника составил 0,9; теста — 0,7).

Лидирующие позиции по оценке уровня ГЗ занимают пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, для изучения которого разработан DNT (Diabetes Numeracy Test, Тест на навыки счета у пациентов с сахарным диабетом) [13].

MHLS (The Mental Health Literacy Scale, Шкала грамотности в вопросах психического здоровья) используется во всем мире, ее применение отражено в многочисленных работах на протяжении более 10 лет [14].

OHLS (Occupational Health Literacy Scale, Шкала грамотности в области охраны труда) позволяет оценить знания людей относительно вопросов охраны

здоровья на рабочем месте и помочь респондентам принимать правильные решения в отношении собственного здоровья в рабочей ситуации, что важно для разработки мер по последующей адаптации в профессиональной среде [15].

В последние годы активно развиваются электронные технологии, в том числе и в области ГЗ, для оценки которой предложена Шкала электронной ГЗ — The Electronic Health Literacy Scale [16].

Отсутствие единого валидированного опросника по оценке ГЗ населения затрудняет анализ и разработку мер по ее повышению. Адаптация комплексного европейского опросника HLS19 с учетом культурологических и языковых особенностей населения России позволит разработать валидированный инструмент для этой цели [17].

В 2014 г. на итоговом совещании Генеральной Ассамблеи ООН по всеобъемлющему обзору и оценке прогресса, достигнутого в профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, правительства стран приняли обязательство «...продолжить разработку, усиление и реализацию многопрофильных государственных стратегий и планов действий, призванных способствовать просвещению и повышению грамотности в вопросах здоровья, делая при этом особый акцент на слои населения с низким уровнем грамотности в вопросах здоровья» [18]. Это иллюстрирует особую значимость повышения уровня ГЗ населения для предотвращения ХНИЗ.

Показательным является тот факт, что из 194 государств-членов ВОЗ в 10 уже разработаны отдельные национальные программы по повышению ГЗ (Австралия, Германия, Ирландия, Канада, Китай, Новая Зеландия, Сингапур, Великобритания, США, Таиланд), а в 9 данная тема включена в национальную стратегию по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний (Австралия, Австрия, Бутан, Гана, Китай, Мьянма, Непал, Швейцария, Франция)³.

Согласно национальному проекту РФ «Продолжительная и активная жизнь», в стране ожидается увеличение продолжительности жизни до 78 лет к 2030 г. и до 81 года — к 2036 г.⁴ Задачи проекта включают в себя профилактику сахарного диабета, сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний, что достигается с помощью всеобщей диспансеризации, профилактических осмотров, а также популяризации здорового образа жизни в широких слоях населения. Кроме того, в нашей стране ежегодно проводятся онлайн-марафоны (например, «Дарите время семье» в 2024 г.), призванные приобщить пациентов к здоровому питанию, рациональной

³Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789241506236>

⁴Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь». Доступно по: <https://национальныепроекты.рф/new-projects/prodolzhitelnaya-i-aktivnaya-zhizn>

Таблица 1. Навыки по повышению грамотности в вопросах здоровья в аспекте 3 областей системы здравоохранения

Table 1. Skills for health literacy improvement in the 3 spheres of the healthcare system

Навыки Skills	Профилактика заболеваемости, укрепление здоровья Morbidity prevention, promotion of health	Лечение, контроль за течением болезни («управление») Treatment, control of disease progression (“management”)	Просвещение о составляющих и прин- ципах здорового образа жизни Education on the components and principles of healthy lifestyle
Поиск, доступ Search, access	Факторы риска Risk factors	Острые и хронические заболевания Acute and chronic diseases	Факторы, влияющие на здоровье: • образование; • экономика; • продукты питания; • вода; • агрокультуры; • транспорт; • урбанизация Factors affecting health: • education; • economy; • food; • water; • agricultures; • transport; • urbanization
Понимание Understanding			
Анализ, оценка Analysis, evaluation			
Использование, применение Use, implementation			

физической активности и информировать о факторах риска, ранних признаках и мерах профилактики ХНИЗ.

Информированность и навыки в области грамотности в вопросах здоровья

Отражением ГЗ могут рассматриваться следующие навыки человека: способность искать и получать доступ к необходимой информации, связанной с вопросами здоровья, воспринимать, понимать и оценивать ее, использовать в дальнейшем переработанную информацию на протяжении своей жизни. Доступ, понимание, оценка и использование являются ведущими навыками человека по переработке информации и повышению ГЗ, рассматриваемые в комплексе как неотъемлемая часть образа жизни [19]. Навыки по повышению ГЗ, применяемые к 3 областям системы здравоохранения, представлены в табл. 1.

Принципиально важным аспектом повышения медицинской информированности является понимание ее уровня и факторов, оказывающих на нее как негативное, так и позитивное влияние. На сегодняшний день показано, что медицинская информированность ограничена у значительной доли населения в целом [20].

Например, 20 % пациентов с ХНИЗ ($n = 1341$, средний возраст — 62 года, 55 % женщин) испытывали трудности с базовой/функциональной и коммуникативной/интерактивной грамотностью в вопросах здоровья, а 50 % — встречались с трудностями с критической грамотностью. Низкий уровень ГЗ был связан со старшим возрастом, низким уровнем образования, мультиморбидностью и серьезными функциональными ограничениями [21].

Исследование по оценке уровня ГЗ населения 17 стран, включая Россию ($n = 42\,445$), выявило одинаковые пробелы в информировании пациентов:

- общие: оценка различных вариантов лечения, принципы профилактики заболеваний с использованием данных из средств массовой информации, поиск информации, посвященной разрешению психических проблем;
- навигационные: понимание информации о реформах здравоохранения, оценка пригодности медицинских услуг, выяснение прав пациентов. Поиск информации оценили как «очень сложный» около 45 % опрошенных (с колебаниями от 33 % в Австрии и Словении до 59 % в Германии);
- коммуникативный уровень: способность посвятить достаточное количество времени посещению врача (25,3–26,2 % в зависимости от страны), трудности в общении с врачом (от 10 % в Австрии и Словении до 27 % в Германии);
- цифровые: способность оценить достоверность информации, понять определение, оценить, размещена ли информация в коммерческих целях. В целом более 25 % опрошенных сообщили о трудностях в использовании цифровых устройств для обработки медицинской информации, при этом доля в разных странах колебалась от 11 % в Португалии до 48 % в Словакии;
- вакцинация: информированность об определенных вакцинах, поиск информации о рекомендуемой иммунопрофилактике. Результаты подтвердили, что значительная часть респондентов во всех странах испытывают трудности с получением информации о вакцинации, хотя их доля варьируется

в зависимости от страны (от 13 % в Португалии до 45 % в Болгарии).

Показано, что уровень ГЗ во всех странах был ассоциирован с демографическими и социально-экономическими факторами, такими как возраст, уровень образования, положение в обществе и финансовые ограничения [22].

Следует уделять внимание и эффективной коммуникации как важнейшему аспекту повышения уровня ГЗ. Коммуникация позволяет наладить контакт между врачом и пациентом, способствуя в дальнейшем улучшению результатов в отношении здоровья, ориентированных на пациента (patient-centred outcomes) [23].

Согласно систематическому анализу, среди жителей 16 азиатских стран более высокий уровень ГЗ отмечался у лиц молодого возраста, проживающих в городах и имеющих больший доход и высшее образование. Продemonстрировано, что пациенты с более высоким уровнем ГЗ лучше осведомлены о болезнях, активнее участвуют в общественной жизни и имеют более здоровые привычки в виде регулярной физической активности и здорового питания [24].

Согласно российскому кросс-секционному популяционному исследованию на случайной репрезентативной выборке населения в возрасте 18 лет и старше ($n = 5560$, возраст $48 \pm 17,9$ года), в котором использовался метод личных интервью при помощи адаптированной версии международного опросника HLS19-Q22-RU (2019–2022 гг.), половина (53,4 %) опрошенных имели достаточный уровень ГЗ, а 7,7 % – отличный. Остальные 38,9 % респондентов показали недостаточный уровень. Анализ 5 социальных детерминант (пол, возраст, образование, в том числе медицинское, социальный статус, финансовые ограничения) ГЗ выявил наиболее важные аспекты уровня медицинской информированности, среди которых оказались финансовые ограничения ($\beta = -0,27$), социальный статус ($\beta = 0,16$), возраст ($\beta = -0,15$) и уровень образования ($\beta = 0,03$) [25].

Результаты изучения уровня ГЗ в группе лиц женского пола подтвердили значительную роль социального фактора. Наибольшие сложности в отношении доступа, анализа и использования информации о здоровье отмечают женщины в возрасте старше 65 лет (50 %), неработающие (40 %) или без высшего образования (50 %) [26].

Отдельный интерес для изучения уровня ГЗ представляет отношение людей к иммунопрофилактике.

Исследование по оценке грамотности в вопросах вакцинации от гриппа на цифровой платформе «Атрия» с помощью онлайн-анкетирования ($n = 58\,357$) выявило преимущественно отличный уровень ГЗ респондентов

($n = 39\,637$, 67,9 %). Практически половина (43,3 %) мужчин и немногим более половины женщин (56,2 %) вакцинируются от гриппа ежегодно, 38,9 % мужчин и 31,9 % женщин не вакцинируются, оставшиеся респонденты вакцинируются редко. Парадоксально, что наименьший показатель (47,7 %) ежегодной вакцинации от гриппа отмечен у работников с высшим образованием, а наибольший (61,8 %) – у работников с начальным и неполным средним [27].

В отдельных исследованиях подчеркивается ключевая роль электронных и цифровых систем (теле- и интернет-коммуникаций, мобильной связи) в формировании ГЗ населения. В рамках Шанхайской конференции предложено активное продвижение в широкие слои населения информационно-коммуникационных технологий в качестве основы для информирования и просвещения людей в отношении здорового образа жизни и укрепления здоровья. Обсуждались и требования к информации, распространяющейся через такие системы: простота и понятность, доступность, обоснованность доказательными методами⁵.

Наиболее уязвимой группой являются пациенты пожилого возраста, особенно с множественной сопутствующей патологией, использование у которых опросника eHEALS (eHealth Literacy Scale, Шкала электронной грамотности в вопросах здоровья) может помочь оценить уровень информированности о собственном здоровье и наличии заболеваний [28, 29]. Кроме этого, эффективным методом оценки уровня ГЗ при использовании электронных источников считается MDPQ (Mobile Device Proficiency Questionnaire, Опросник о владении мобильными устройствами). По результатам метаанализа, показатель грамотности пожилых людей в области электронного здравоохранения составил 21,45 (95 % доверительный интервал (ДИ) 19,81–23,08). Среди пожилого населения женщины имели более низкий уровень грамотности в области электронного здравоохранения – 19,13 (95 % ДИ 15,83–22,42), люди в возрасте 80 лет и старше – 16,55 (95 % ДИ 11,73–21,38), а пожилые люди, не имеющие супруга или супруги, и одинокие – 18,88 (95 % ДИ 15,71–22,04) и 16,03 (95 % ДИ 16,51–21,79) соответственно. Уровень ГЗ в области электронного здравоохранения среди пожилых людей в развивающихся странах в сравнении с таковым в странах с более высоким уровнем развития был ниже и составил 20,71 (95 % ДИ 18,95–22,48) [30].

Отдельные исследования посвящены изучению ГЗ у мультиморбидных пациентов. Показано, что среди более чем 150 тыс. больных доля лиц с низкой медицинской грамотностью составляет 32 %. Анализ ответов респондентов с помощью опросника по ГЗ ($n = 31\,228$;

⁵Шанхайская декларация по укреплению здоровья в рамках Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. Доступно по: https://zdorovyeoroda.ru/wp-content/uploads/2016/12/SHANHAYSKAYA-DEKLARATSIYA-Shanghai_declaration_final_draft_Ru.pdf

отношение шансов 2,88; 95 % ДИ 1,92–4,31) и опросника по ГЗ, разработанного Европейским союзом ($n = 35\,358$; отношение шансов 1,16; 95 % ДИ 1,07–1,25), указывал на высокую вероятность развития мультиморбидных состояний у лиц с недостаточной медицинской информированностью [31].

На сегодняшний день наблюдается неуклонное увеличение числа кардиометаболических факторов риска и заболеваний, в том числе у лиц молодого и среднего возраста, что сопряжено с нарастанием мультиморбидности и неблагоприятным прогнозом, особенно в более старшем возрасте. Согласно исследованию, проведенному на репрезентативной для страны выборке ($n = 24\,646$; 48,4 % женщин), только 12,3 % (95 % ДИ 11,1–13,5) взрослых пациентов в возрасте 20 лет и старше (средний возраст – 49 лет) с хронической болезнью почек информированы о своем диагнозе. Несмотря на возрастание общей осведомленности с 2011 по 2020 г. ($p = 0,020$), среди лиц молодого возраста (11 %; 95 % ДИ 9,3–12,7) и женского пола (12,3 %; 95 % ДИ 10,5–14,0) наблюдались самые низкие показатели осведомленности без каких-либо улучшений. Эти результаты указывают на значительный пробел в распознавании хронической болезни почек и подчеркивают необходимость разработки целевых стратегий для повышения осведомленности населения [32].

Целью исследования с участием 1004 респондентов было изучение ГЗ в цифровом пространстве. Выборку составили 19,0 % лиц в возрасте до 25 лет, 48 % – от 25 до 45 лет, 30,9 % – от 46 до 60 лет. Самая малочисленная группа лиц в возрасте от 61 года составила 2,1 % от общего числа опрошенных респондентов. Показано, что большинство пациентов (75 %) информированы о современных тенденциях цифровизации здравоохранения. На вопрос об обращении к сервисам телемедицины большая часть респондентов (70,8 %) дала отрицательный ответ, хотя отношение 80 % опрошенных к данным сервисам было положительное. На вопрос о том, какие цифровые технологии в рамках первичной медико-санитарной помощи были бы наиболее привлекательны для опрошенных, большая часть лиц

ответила о внедрении возможности онлайн-взаимодействия с лечащим врачом (45,9 %) и получении консультаций от специалистов при помощи сервисов телемедицины (27,9 %). При этом парадоксальным является тот факт, что большинство отвечавших (46,6 %) избегают электронной записи на прием, отдавая предпочтение очному обращению в регистратуру, обращаются же через электронные порталы меньше четверти (23,2 %) респондентов [33].

Данные метаанализа 2023 г. показали, что корреляция между грамотностью в области электронного здравоохранения и поведением, ассоциированным со здоровым образом жизни, составила 0,31 (95 % ДИ 0,25–0,34), что указывает на умеренную силу связи между двумя показателями [34]. Это иллюстрирует важность формирования ГЗ в цифровом пространстве наравне с другими источниками.

Заключение

Таким образом, повышение ГЗ населения является стратегическим приоритетом и неотъемлемым условием для решения глобальной проблемы заболеваемости и осложнений ХНИЗ. Уровень ГЗ тесно связан с социально-экономическими и демографическими факторами. В соответствии с инициативами ВОЗ и ООН решение данной задачи требует участия многих специалистов и государственных структур. На данный момент существует большое количество инструментов оценки ГЗ, применяемых в зависимости от составляющих ее компонентов и исследуемых групп населения. В современных условиях цифровые источники становятся ключевым каналом получения и оценки информации о здоровье. Наиболее уязвимыми группами оказываются пожилые люди, лица с низким уровнем образования и дохода, а также пациенты с множественными хроническими заболеваниями. Это указывает на необходимость разработки целевых программ поддержки этих категорий граждан. Инвестиции в повышение ГЗ – это прямой вклад в здоровье нации. Дальнейшие усилия должны быть сосредоточены на интеграции национальных программ, развитии конструктивных коммуникативных навыков врачей и создании простой и доступной информационной среды.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Osborne R., Elmer S., Hawkins M. et al. Health literacy development is central to the prevention and control of non-communicable diseases. *BMJ Glob Health* 2022;7(12):e010362. DOI: 10.1136/bmjgh-2022-010362
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2024;23(3):3996. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3996
- Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2024;23(3):3996. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3996
- Simonds S.K. Health education as social policy. *Health Education Monographs* 1974;2(1_suppl):1–10. DOI: 10.1177/10901981740020S102

4. Kickbusch I., Piselli D., Agrawal A. et al.; Secretariat of the Lancet and Financial Times Commission. The Lancet and Financial Times Commission on governing health futures 2030: growing up in a digital world. *Lancet* 2021;398(10312):1727–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01824-9
5. Sørensen K., van den Broucke S., Fullam J. et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* 2012;12:80. DOI: 10.1186/1471-2458-12-80
6. Nutbeam D. The evolving concept of health literacy. *Soc Sci Med* 2008;67(12):2072–8. DOI: 10.1016/j.socscimed.2008.09.050
7. Рассказова Е.И. Психологические факторы поведения, связанного со здоровьем: на пути к интегративной модели. Теоретическая и экспериментальная психология 2016;4(9):124–39. Rasskazova E.I. Psychological aspects of health-related behavior: path to integrative model. *Teoreticheskaya i eksperimentalnaya psikhologiya* = Theoretical and Experimental Psychology 2016;4(9):124–39. (In Russ.).
8. Rudd R.E. The evolving concept of health literacy: new directions for health literacy studies. *J Communicat Healthcare* 2015;8(1):7–9. DOI: 10.1179/1753806815Z.000000000105
9. Tavousi M., Mohammadi S., Sadighi J. et al. Measuring health literacy: a systematic review and bibliometric analysis of instruments from 1993 to 2021. *PLoS One* 2022;17(7):e0271524. DOI: 10.1371/journal.pone.0271524
10. Osborne R.H., Batterham R.W., Elsworth G.R. et al. The grounded psychometric development and initial validation of the Health Literacy Questionnaire (HLQ). *BMC Public Health* 2013;13(1):1–7. DOI: 10.1186/1471-2458-13-658
11. Sørensen K., van den Broucke S., Pelikan J.M. et al. Measuring health literacy in populations: illuminating the design and development process of the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q). *BMC Public Health* 2013;13(1):948. DOI: 10.1186/1471-2458-13-948
12. Лопатина М.В., Попович М.В., Фомичева М.Л. и др. Кросс-секционное исследование по оценке грамотности в вопросах здоровья населения старше 18 лет в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность и дизайн. Экология человека 2022;29(2):89–98. DOI: 10.17816/humeco65198
Lopatina M.V., Popovich M.V., Fomicheva M.L. et al. Cross-sectional study to measure health literacy among the population over 18 years old in selected regions of the Russian Federation: relevance and study design. *Ekologiya cheloveka* = Human Ecology 2022;29(2):89–98. (In Russ.). DOI: 10.17816/humeco65198
13. Huizinga M.M., Elasy T.A., Wallston K.A. et al. Development and validation of the Diabetes Numeracy Test (DNT). *BMC Health Serv Res* 2008;8(1):1–8. DOI: 10.1186/1472-6963-8-96
14. ElKhalil R., AlMekki M., O'Connor M. et al. Measurement properties of the Mental Health Literacy Scale (MHLS): a systematic review. *Asian J Psychiatr* 2024;101:104214. DOI: 10.1016/j.ajp.2024.104214
15. Friedrich J., Münch A., Thiel A. et al. Occupational Health Literacy Scale (OHLS): development and validation of a domain-specific measuring instrument. *Health Promot Int* 2023;38(1):daac182. DOI: 10.1093/heapro/daac182
16. Xue M., Wang Q., Wang J. et al. E-health literacy in stroke patients: latent profile analysis and influencing factors. *J Adv Nurs* 2025;81(3):1388–98. DOI: 10.1111/jan.16351
17. Лопатина М.В., Попович М.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Адаптация европейского вопросника HLS19 по измерению грамотности в вопросах здоровья для России. Экология человека 2021;(1):57–64. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-1-57-64
Lopatina M.V., Popovich M.V., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Adaptation of the HLC19 European questionnaire on measuring literacy in health issues for Russia. *Ekologiya cheloveka* = Human Ecology 2021;(1):57–64. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2021-1-57-64
18. Лопатина М.В., Драпкина О.М. Грамотность в вопросах здоровья выходит на передовые позиции повестки дня в профилактике и контроле неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина 2018;21(3):31–7. DOI: 10.17116/profmed201821331
Lopatina M.V., Drapkina O.M. Health literacy takes leading positions in the agenda for prevention and control of noncommunicable diseases. *Profilakticheskaya meditsina* = Russian Journal of Preventive Medicine 2018;21(3):31–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201821331
19. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2022;21(4):3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention 2022;21(4):3235. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
20. Pelikan J.M., Link T., Straßmayr C. et al; HLS19 Consortium of the WHO Action Network M-POHL. Measuring comprehensive, general health literacy in the general adult population: the development and validation of the HLS₁₉-Q₁₂ instrument in seventeen countries. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(21):14129. DOI: 10.3390/ijerph192114129
21. Heijmans M., Waverijn G., Rademakers J. et al. Functional, communicative and critical health literacy of chronic disease patients and their importance for self-management. *Patient Educ Couns* 2015;98(1):4–48. DOI: 10.1016/j.pec.2014.10.006
22. The HLS19 Consortium of the WHO Action Network M-POHL: International report on the methodology, results, and recommendations of the European Health Literacy Population Survey 2019–2021 (HLS19) of M-POHL. Vienna: December 2021. DOI: 10.13140/RG.2.2.27894.06721
23. Sharkiya S.H. Quality communication can improve patient-centred health outcomes among older patients: a rapid review. *BMC Health Serv Res* 2023;23:886. DOI: 10.1186/s12913-023-09869-8
24. Duong H., Chang P. Topics included in health literacy studies in Asia: a systematic review. *Asia Pac J Public Health* 2023;36(1):8–19. DOI: 10.1177/10105395231220473
25. Лопатина М.В., Попович М.В., Концевая А.В. и др. Детерминанты грамотности в вопросах здоровья: результаты первого популяционного исследования в Российской Федерации. Профилактическая медицина 2021;24(12):57–64. DOI: 10.17116/profmed20212412157
Lopatina M.V., Popovich M.V., Kontsevaya A.V. et al. Determinants of health literacy: the results of the first population survey in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina* = Russian Journal of Preventive Medicine 2021;24(12):57–64. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212412157
26. Усова Е.В., Лопатина М.В., Концевая А.В. и др. Основные результаты оценки уровня грамотности в вопросах здоровья участниц проекта «Женщина – модель здоровья» в Ямало-Ненецком автономном округе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2024;23(12):4149. DOI: 10.17116/profmed20212412157
Usova E.V., Lopatina M.V., Kontsevaya A.V. et al. Assessment of health literacy level in participants of the “Woman – Health Model” project in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention 2024;23(12):4149. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4149
27. Анциферова А.А., Лопатина М.В., Концевая А.В. и др. Оценка уровня грамотности в вопросах здоровья, включая вакцинацию, у работающего населения Российской Федерации по результатам опроса на платформе Атрия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2024;23(8):4112. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4112
Antsiferova A.A., Lopatina M.V., Kontsevaya A.V. et al. Health literacy, including related vaccination, of the working Russian

- population: data from a survey on the Atria platform. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2024;23(8):4112. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4112
28. Jiang X., Wang L., Leng Y. et al. The level of electronic health literacy among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health* 2024;82(1):204. DOI: 10.1186/s13690-024-01428-9
 29. Norman C.D., Skinner H.A. eHEALS: The eHealth Literacy Scale. *J Med Internet Res* 2006;8(4):e27. DOI: 10.2196/jmir.8.4.e27
 30. Roque N.A., Boot W.R. A new tool for assessing mobile device proficiency in older adults: the Mobile Device Proficiency Questionnaire. *J Appl Gerontol* 2018;37(2):131–56. DOI: 10.1177/0733464816642582
 31. Chauhan A., Linares-Jimenez F.G., Dash G.C. et al. Unravelling the role of health literacy among individuals with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2024;14(12):e073181. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-073181
 32. Gong J., Vaduganathan M., Wadhera R.K. Chronic kidney disease prevalence and awareness among US adults. *JAMA Cardiol* 2025:e254581. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.4581
 33. Вошев Д.В., Сон И.М., Вошева Н.А. и др. Цифровая медицинская грамотность в первичной медико-санитарной помощи: ключевой фактор удовлетворенности пациентов в эпоху цифровой трансформации медицинских услуг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2023;22(9S):3865. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3865
Voshev D.V., Son I.M., Vosheva N.A. et al. Digital health literacy in primary care: a key driver of patient satisfaction in the era of digital transformation in healthcare. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2023;22(9S):3865. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3865
 34. Kim K., Shin S., Kim S. et al. The relation between eHealth literacy and health-related behaviors: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2023;25:e40778. DOI: 10.2196/40778

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. В.Н. Ларина: разработка концепции и дизайна рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, итоговые выводы, ответственная за все аспекты работы; Т.А. Матвейчук, Е.В. Ларина: обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, подготовка текста рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственные за все аспекты работы.

Authors' contributions

All authors significantly contributed to the article, read and approved the final version prior to publication. V.N. Larina: manuscript concept and design, literature review on the topic of the article, data analysis and interpretation, preparation and editing of the text, verification of critically important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, final conclusions, responsibility for all aspects of the work; T.A. Matveychuk, E.V. Larina: literature review on the topic of the article, data interpretation, preparation of the manuscript, verification of critically important intellectual content, responsibility for all aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Ларина / V.N. Larina: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>
Т.А. Матвейчук / T.A. Matveychuk: <https://orcid.org/0009-0006-4764-3822>
Е.В. Ларина / E.V. Larina: <https://orcid.org/0000-0002-0079-9954>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: МНОГОГРАННОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА

Д. Ю. Андрияшкина, В. В. Подопригора, С. С. Камышев, А. А. Клименко

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и неблагоприятному прогнозу жизни. В клинической классификации выделяют 5 групп ЛГ, в основном опираясь на причину возникновения и патофизиологические изменения легочных сосудов. ЛГ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) является распространенным и тяжелым осложнением и в классификации относится к 5-й группе. ЛГ диагностируется у 21 % пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, и у 50–60 % пациентов с терминальной стадией заболевания почек. В случае развития ХБП у пациентов с ЛГ риск смертности удваивается, в терминальной стадии ХБП – утраивается. У большинства пациентов в этой группе основными причинами ЛГ являются объемная перегрузка и дисфункция левого желудочка. Однако множество других факторов как усиливают, так и нивелируют влияние объемной перегрузки на ЛГ. Эти факторы включают в себя влияние сосудистого доступа для диализа, анемию, нарушения дыхания и гипоксемию, воспаление и изменение минерального обмена. Кроме того, ХБП может непосредственно влиять на сосуды легких посредством действия оксида азота, эндотелина-1 и простациклина. Катетеризация правых отделов сердца как основа диагностики ЛГ позволяет получить представление о потенциальном гемодинамическом профиле ЛГ, связанной с ХБП. В статье обобщены современные данные, представляющие новые теоретические механизмы патогенеза ЛГ, ассоциированной с ХБП.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая болезнь почек, гемодинамический вариант, гемодиализ, артериовенозный шунт, кальций-протеиновая частица, фосфатурический гормон, антагонист рецепторов эндотелина-1, оксид азота, простациклин

Для цитирования: Андрияшкина Д. Ю., Подопригора В. В., Камышев С. С., Клименко А. А. Легочная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: многогранность патогенеза. Клиницист 2025;19(4):43–52.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K760>

Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: the multifaceted pathogenesis

D. Yu. Andriyashkina, V. V. Podoprighora, S. S. Kamyshev, A. A. Klimenko

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Darya Yur'evna Andriyashkina andryashkina.darya@yandex.ru

Pulmonary hypertension (PH) is a group of diseases characterized by progressive increase in pulmonary vascular resistance, which leads to development of right ventricular failure and an unfavorable prognosis of life. There are 5 groups in the clinical classification, mainly based on the cause and pathophysiological changes in the pulmonary vessels. PH in patients with chronic kidney disease (CKD) is a common and severe complication and belongs to group 5 in the classification. PH is diagnosed in 21 % of patients with CKD who are not on dialysis and in 50–60 % of patients with end-stage kidney disease. On the other hand, development of CKD in patients with pulmonary hypertension doubles the risk of mortality, and with end-stage CKD it triples. In most patients in this group, the main causes of PH are volume overload and left ventricular dysfunction. However, many other factors both enhance and offset the effect of volume overload on PH. These factors include the effects of vascular access for dialysis, anemia, respiratory disorders and hypoxemia, inflammation, and changes in mineral metabolism. In addition, CKD can directly affect the blood vessels of the lungs through the action of nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin. Catheterization of the right heart, as the basis

for the diagnosis of PH, provides insight into the potential hemodynamic profile of pulmonary hypertension associated with CKD. The article summarizes current data undelying new theoretical mechanisms of pathogenesis of PH associated with CKD.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic kidney disease, hemodynamic variant, hemodialysis, arteriovenous fistula, calciprotein particle, phosphaturic hormone, endothelin-1 receptor antagonist, nitric oxide, prostacyclin

For citation: Andriyashkina D.Yu., Podoprigora V.V., Kamyshhev S.S., Klimenko A.A. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: the multifaceted pathogenesis. Klinitsist = The Clinician 2025;19(4):43–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K760>

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — это гемодинамическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (ЛА) >20 мм рт. ст., установленное при проведении катетеризации правых отделов сердца. В зависимости от уровней давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) выделяют прекапиллярный (ДЗЛА <15 мм рт. ст., ЛСС >2 ед Вуда), изолированный посткапиллярный (ДЗЛА >15 мм рт. ст., ЛСС <2 ед Вуда) и комбинированный пост- и прекапиллярный (ДЗЛА >15 мм рт. ст., ЛСС >2 ед Вуда) гемодинамические варианты ЛГ [1].

ЛГ является актуальной проблемой для современной системы здравоохранения. Популяционное исследование с участием 3381 пациента в Роттердаме выявило эхокардиографические признаки, указывающие на наличие ЛГ у 2,6 % населения [2]. Данная патология охватывает ряд состояний, прямо или косвенно приводящих к повышению давления в ЛА. Согласно клинической классификации, выделяют 5 основных групп ЛГ. Общая цель классификации состоит в том, чтобы объединить клинические состояния, связанные с ЛГ, и сходные патофизиологические механизмы, клиническую картину, гемодинамические характеристики и терапевтические подходы. В современной классификации ЛГ редкие легочно-сосудистые заболевания относятся к 1-й и 4-й (легочная артериальная гипертензия и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия соответственно), а ЛГ как осложнение более распространенных заболеваний, таких как поражение левых отделов сердца и заболевания легких и/или гипоксия, — ко 2-й и 3-й группам (табл. 1) [3]. ЛГ 2-й группы — наиболее распространенная форма, на которую приходится до 80 % случаев во всем мире [4]. Неопределенной остается 5-я группа, куда включена ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами возникновения, иногда с тяжелым и специфическим поражением сосудов. В данную группу включены гематологические заболевания, системные нарушения, нарушения обмена веществ, хроническая болезнь почек и др. (рис. 1) [1, 2].

Все формы ЛГ характеризуются неблагоприятным течением, обусловленным ремоделированием и вазоконстрикцией легочных сосудов. Постоянное высокое

давление в системе легочных сосудов приводит к росту постнагрузки на правый желудочек. Также ЛГ может вносить вклад в снижение ударного объема и сердечного выброса левого желудочка (ЛЖ), что приводит к гипоперфузии органов и тканей. Диагноз ЛГ в значительной мере связан со снижением ожидаемой продолжительности жизни. Без упреждающего лечения патология приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности, что определяет прогноз и является основной причиной смертности пациентов [3].

Распространенность ЛГ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) остается малоизученной, однако, по данным отечественных и зарубежных публикаций, ЛГ встречается у 39–42 % пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии [5, 6].

Взаимосвязь ХБП и ЛГ до конца не ясна. Традиционный подход к ее пониманию строился на предположении, что давление в системе ЛА повышается на фоне гипervолемии при критическом снижении скорости клубочковой фильтрации. Однако в современных исследованиях все чаще говорится о том, что данный механизм — далеко не единственный.

Таблица 1. Клиническая классификация легочной гипертензии

Table 1. Clinical classification of pulmonary hypertension

Тип Type	Описание Description
1	Легочная артериальная гипертензия Pulmonary arterial hypertension
2	Легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца Pulmonary hypertension due to left heart disease
3	Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксемией Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia
4	Легочная гипертензия, связанная с обструкцией легочной артерии и ее ветвей Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
5	Легочная гипертензия с неясной и многофакторной этиологией Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms

	Гемодинамическая характеристика / Hemodynamic characteristic	Клиническая группа / Clinical group
 Прекапиллярная ЛГ / Pre-capillary PH	Ср ДЛА >20 / mPAWP >20 ДЗЛА ≤15 / PCWP ≤15 ЛСС >2 / PVR >2	Группы 1, 3, 4, 5 / Groups 1, 3, 4, 5
 Смешанная ЛГ / Combined PH	Ср ДЛА >20 / mPAWP >20 ДЗЛА >15 / PCWP >15 ЛСС >2 / PVR >2	Группы 2, 5 / Groups 2, 5
 Посткапиллярная ЛГ / Post-capillary PH	Ср ДЛА >20 / mPAWP >20 ДЗЛА >15 / PCWP >15 ЛСС <2 / PVR <2	Группа 2 / Group 2

Рис. 1. Характеристика гемодинамических подтипов легочной гипертензии [7]. ЛГ – легочная гипертензия; Ср ДЛА – среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, мм рт. ст.; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ед Вуда
Fig. 1. Characteristics of pulmonary hypertension hemodynamic subtypes [7]. PH – pulmonary hypertension; mPAWP – mean pulmonary artery wedge pressure, mm Hg; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure, mm Hg; PVR – pulmonary vascular resistance, WU

Неполное понимание патогенеза ЛГ при ХБП значительно затрудняет выбор тактики лечения.

Цель статьи – привести актуальные данные о патогенезе ЛГ при ХБП, определить факторы риска, повышающие вероятность развития ЛГ у пациентов с ХБП, и проанализировать современные подходы к терапии данного состояния.

Патогенез легочной гипертензии при хронической болезни почек

Каким будет гемодинамический подтип ЛГ (пре-, посткапиллярный или комбинированный), определяется комбинацией различных патогенетических механизмов.

Сочетание ХБП и ЛГ относится к 5-й группе клинической классификации, однако выделить истинную связь между ХБП и ЛГ довольно трудно, поскольку одни и те же факторы могут быть причиной как ХБП, так и ЛГ. По данным катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ХБП чаще выявляется посткапиллярный гемодинамический вариант ЛГ, что объясняется наличием таких сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертоническая болезнь, гипертрофия ЛЖ и систолическая дисфункция ЛЖ.

В то же время у пациентов этой группы может определяться и прекапиллярный гемодинамический вариант, при этом можно установить некоторые патофизиологические связи при отсутствии прямых этиологических. Таким образом, вероятнее всего, в формировании ЛГ задействовано несколько путей, и в каждом конкретном случае будет наблюдаться различное их сочетание с большим или меньшим вкладом в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента.

Остановимся на каждой группе ЛГ в контексте предполагаемой взаимосвязи с ХБП.

Первая группа: легочная артериальная гипертензия

Вероятнее всего, в этой группе ЛГ и ХБП связаны с полисистемным поражением органов. Т. е. поражение почек является следствием какого-либо заболевания, в частности системного заболевания соединительной ткани. Например, ЛГ может развиваться из-за рецидивирующих эпизодов острого повреждения почек у пациентов с системной красной волчанкой или быть следствием повреждения сосудов как малого, так и большого круга кровообращения с деформацией сосудов почек при системной склеродермии [4].

Вторая группа: легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца

Перегрузка объемом является наиболее распространенным осложнением ХБП, возникает чаще всего на фоне сопутствующей дисфункции ЛЖ и возникающей вследствие этого хронической сердечной недостаточности как с сохранной, так и с низкой фракцией выброса [8, 9]. Повышение давления приводит к ретроградному его увеличению в левом предсердии и сосудах малого круга кровообращения. Сначала ЛГ носит пассивный, обратимый характер. Хроническое повышение давления приводит к активной ЛГ, которая проявляется ремоделированием сосудов малого круга с утолщением базальной ламинарной поверхности эндотелиальных клеток легочных капилляров, изменением проницаемости сосудов и разрастанием соединительной ткани вокруг альвеол. В дальнейшем происходит травматизация давлением альвеолярно-капиллярной мембраны с развитием интерстициального и альвеолярного отека [10, 11]. Стоит учитывать, что этим изменениям сопутствуют изменения в сосудах вследствие ХБП, а именно фиброзное и фиброэластическое утолщение и кальцификация артерий, снижение биодоступности оксида азота, повышение уровня эндотелина-1, воспаление и десенсибилизация к вазодилатации [12].

У отдельной подгруппы пациентов наблюдаются повышенное ЛСС и дисфункция правого желудочка при отсутствии легочной венозной гипертензии, что может представлять собой правосторонний кардиоренальный синдром, характеризующийся гиперволемией и низким сердечным выбросом правого желудочка при нормальной функции левого. Низкий сердечный выброс влияет на перфузию почек, тем самым усугубляя прогрессирование ХБП [13].

При левожелудочковом кардиоренальном синдроме гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гиперволемиа приводят к почечной дисфункции и легочной венозной гипертензии на фоне нарушения функции ЛЖ [13]. У пациентов с ХБП дополнительную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает недостаток кальцитриола, а избыток фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) задерживает натрий и хлориды, что также приводит к гиперволемии и перегрузке объемом (механизм изложен ниже) [14].

Гипертрофия кардиомиоцитов. Некоторым вещам, таким как кальцитриол и α -клото, свойственны кардиопротекторные функции, вследствие чего их дефицит при наличии ХБП может проявляться нарушениями в сердечно-сосудистой системе, в том числе гипертрофией ЛЖ, диастолической дисфункцией и ретроградным увеличением давления. Кроме того, ФРФ23 и паратгормон в избыточном количестве способны приводить к гипертрофии кардиомиоцитов [15].

Третья группа: легочная гипертензия, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией

Синдром обструктивного апноэ сна у больных ХБП при отсутствии других причин развивается из-за прямого воздействия отека гипотаринкса в положении лежа, а также активации симпатической нервной системы [16]. Апноэ во сне приводит к гипоксемии, гиперкапнии и ацидозу. Гиперкапния и ацидоз способствуют выраженной десатурации оксигемоглобина и усилению легочной вазоконстрикции [17]. Хроническая гипоксия может активировать воспалительный процесс, приводить к ремоделированию легочных сосудов, а затем, как следствие, — к необратимому увеличению сопротивления сосудов малого круга и развитию ЛГ. Стоит отметить, что рецидивирующая гипоксемия часто возникает во время гемодиализа [18]. Основным механизмом развития рецидивирующей гипоксемии при гемодиализе является легочная гиповентиляция, возникающая из-за быстрой потери углекислого газа через диализатор, что ведет к снижению стимуляции дыхательного центра. Дополнительный вклад вносит транзиторная окклюзия легочных капилляров вследствие активации комплемента и агрегации лейкоцитов (синдром бионесовместимости). В современных условиях с применением бикарбонатного буфера и биосовместимых мембран доминирующую роль играет механизм гиповентиляции.

Хронические заболевания легких. У пациентов с ХБП на фоне нарушений минерального обмена, системного воспаления и дефицита витамина D может развиваться поражение легких по типу интерстициальной болезни легких и усугубляться течение других хронических заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких. Эти процессы создают условия для развития хронической гипоксии [19]. Компенсаторно, в целях сохранения вентиляционно-перфузионного соотношения, путем хронической вазоконстрикции и ремоделирования сосудов легких с утолщением интимы и гипертрофией меди ограничивается приток крови к альвеолам, приводя к ЛГ [20].

Четвертая группа: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХБП ассоциирована с накоплением уремических токсинов и других метаболитических соединений, которые повышают уровень тканевого фактора через стимуляцию эндотелиальных клеток и моноцитов, повышая склонность к гиперкоагуляции, тромбозам, тромбоэмболии ЛА и, как следствие, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Риск тромбоэмболии легочных сосудов на додиализной стадии ХБП почти в 3 раза выше, чем в общей популяции, а в терминальной стадии он увеличивается в 8 раз [21]. Существуют теории, объясняющие ЛГ у пациентов с терминальной ХБП, когда развивается такое осложнение,

как тромбоз сформированной артериовенозной (АВ) фистулы. В исследовании R.J. Нагр и соавт. у пациентов, перенесших одну или несколько процедур тромбэктомии, чаще развивалась ЛГ, хотя эти значения не были статистически значимы [22]. Кроме того, из-за возможного формирования мелких пузырьков в диализном контуре есть риск газовой микроэмболии, что способствует микротравматизации эндотелия с последующим ремоделированием сосудов и развитию ЛГ [23].

Пятая группа: смешанные формы легочной гипертензии — «необъяснимая» легочная гипертензия при хронической болезни почек

Выделяют следующие механизмы возникновения ЛГ, обусловленные непосредственно дисфункцией почек.

1. Нарушение минерального и костного обмена (рис. 2).

При ХБП наблюдается снижение экскреторной функции почек, что приводит к увеличению содержания фосфора в крови и стимулирует выработку гормонов, повышающих экскрецию фосфатов, — фосфатонинов (ФРФ23 и паратгормон). Кроме того, в регуляции синтеза ФРФ23 также могут опосредованно участвовать такие факторы, как дефицит железа, воспаление и не- непосредственное влияние альдостерона [24].

ФРФ23 — это фосфатурический гормон, который секретируется клетками костной ткани, в основном остеоцитами [24]. Важно отметить, что для функционирования ФРФ23 существует корецептор α -клото,

хотя есть сообщения о независимом от него действии гормона. Корецептор экспрессируется преимущественно в дистальных отделах почечных канальцев, сосудистом сплетении и паращитовидных железах. Существуют нерастворимая и растворимая формы α -клото. В случае с нерастворимой формой физиологические эффекты ФРФ23 ограничиваются органами, экспрессирующими его. Растворимая форма способна оказывать системное влияние на организм [25]. В экспериментах на животных выявлены кардиопротекторные свойства α -клото, и при его дефиците наблюдались дисфункция сердца, фиброз и гипертрофия ЛЖ. Также показана связь недостатка α -клото с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП [15]. ФРФ23 деактивирует кальцитриол — активный метаболит витамина D, чем снижает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, а также его реабсорбцию в почечных канальцах. Известны кардиопротекторные свойства кальцитриола, которые заключаются в подавлении экспрессии ренина, поэтому при дефиците витамина D происходит дополнительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижается функция эндотелия, повышается жесткость сосудистой стенки, возникают гипертрофия ЛЖ и артериальная гипертензия, что способствует развитию хронической сердечной недостаточности [26].

При уменьшении количества нефронов на поздних стадиях ХБП экспрессия α -клото снижается, приводя к ослаблению влияния ФРФ23 на активность

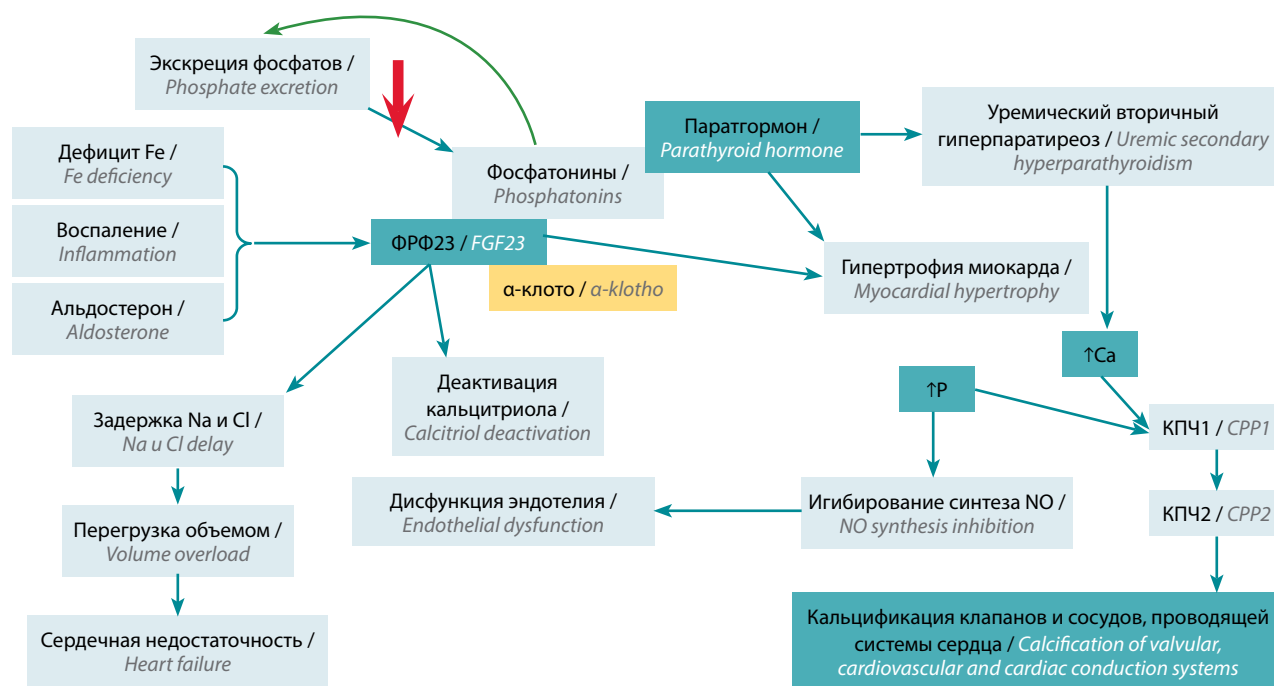


Рис. 2. Нарушение минерального и костного обмена при хронической болезни почек. ФРФ23 — фактор роста фибробластов 23; КПЧ — кальций-протеиновые частицы

Fig. 2. Mineral and bone metabolism disorders in chronic kidney disease. FGF23 — fibroblast growth factor 23; CPP — calciprotein particles

натрийзависимых переносчиков фосфатов II типа в клетках проксимальных канальцев почек, вследствие чего нарастает гиперфосфатемия. Далее следует компенсаторное повышение синтеза ФРФ23 и паратгормона, что позволяет увеличить количество фосфатов, выводимое из организма одним нефроном. Однако по мере прогрессирования ХБП механизмы компенсации становятся неэффективными, влияние фосфатонинов на экскреторную способность почек снижается, а интенсивность системных побочных эффектов нарастает [27]. Повышенное содержание неорганического фосфора в крови подавляет синтез азота, приводя к дисфункции эндотелия и ускорению развития гипертензии и атеросклероза [28]. Показано, что ФРФ23 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов посредством пути ядерного фактора κ -В-кальциневрина, задерживает натрий и хлориды, усиливая экспрессию натрий-хлоридных котранспортеров в дистальных канальцах почек, и приводит к увеличению объема циркулирующей крови, перегрузке сердца объемом и развитию сердечной недостаточности [14]. Усиление синтеза паратгормона ведет к гиперкальциемии, гипертрофии кардиомиоцитов и морфологически проявляется гиперплазией парашитовидных желез, называемой также уремическим вторичным гиперпаратиреозом [29].

Повышенное содержание кальция и фосфатов в сыворотке крови способствует образованию и созреванию кальций-протеиновых частиц (КПЧ). КПЧ — это наночастицы, состоящие из кальция, фосфатов и белков сыворотки крови, в том числе фетуина-А, альбумина и других кислых белков. Связывание кальция и фосфатов с белками сыворотки крови предотвращает выпадение их в осадок и обеспечивает их физиологический транспорт в кости и другие ткани [30]. Сначала образуются кальций-фосфатные мономеры, которые превращаются в первичные (КПЧ1) и далее во вторичные (КПЧ2) КПЧ в кровотоке и тканях. Накопление КПЧ2 в сочетании с окислительным стрессом, воспалением, воздействием цитокинов и уремических токсинов приводит к процессу кальцификации сосудов, клапанов и проводящей системы сердца, опосредованному преобразованием мезенхимальных клеток, в том числе гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, из сократительного фенотипа в синтетический [31]. В клетках сосудов, лейкоцитах и макрофагах КПЧ2 вызывают синтез воспалительных цитокинов. Активация инфламасом в ответ на формирование КПЧ2 в настоящее время рассматривается как один из критических этапов кальцификации сосудов [32].

2. Воздействие уремических токсинов.

При ХБП развивается отек кишечной стенки, замедляется транзит содержимого толстой кишки, возникает метаболический ацидоз, что приводит к увеличению кишечной проницаемости и способствует транслокации продуктов метаболизма бактерий,

включая индоксилсульфат, индолуксусную кислоту, п-крезилсульфат и триметил-моноамин-N-оксид, через кишечный барьер [33]. В экспериментах на животных и *in vitro* исследовалось влияние на сердечно-сосудистую систему индоксилсульфата и индолуксусной кислоты, являющихся агонистами арил-углеводородных рецепторов. Взаимодействие индоксилсульфата со своим рецептором индуцирует образование супероксид-аниона, который снижает вазодилатацию сосудов, способствует образованию провоспалительных цитокинов, опосредует воспаление эндотелия и миграцию лейкоцитов, вызывает окислительный стресс [34]. Индолуксусная кислота усиливает экспрессию циклооксигеназы 2 в эндотелиальных клетках, а также стимулирует в них выработку активных форм кислорода. Также отмечено, что у пациентов с ХБП эти уремические токсины оказывают прокоагулянтный (повышая уровень тканевого фактора) и проатерогенный эффекты [35].

Гормональные и метаболические нарушения, развивающиеся вследствие азотемии, изменяют баланс между сосудорасширяющими (простациклин и оксид азота) и сосудосуживающими (эндотелин-1, асимметричный диметиларгинин плазмы и тромбосан) веществами, в результате чего возникает нарушение эндотелийзависимой вазодилатации.

3. Воспаление.

Выделяют маркеры локального легочного (концентрация фракционного выдыхаемого оксида азота) и системного (С-реактивный белок, интерлейкин 1 β , интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α) воспаления, уровни которых повышены у пациентов с ХБП, в особенности у лиц, находящихся на гемодиализе [36]. Снижение скорости клубочковой фильтрации способствует нарушению их выведения. Выработка провоспалительных цитокинов может быть индуцирована воздействием на организм уремических токсинов [37]. ФРФ23 усиливает экспрессию фактора некроза опухоли α , а КПЧ2, как упоминалось ранее, способствуют активации инфламасом и синтезу воспалительных цитокинов [31]. Кроме того, воспаление тканей при ХБП усиливает дефицит витамина D. Провоспалительное состояние является причиной окислительного стресса и способствует изменениям в сосудистой системе, непосредственно ведущим к ЛГ (в том числе способствуя уплотнению и кальцификации сосудов малого круга) [38].

Трансплантация почки приводит к снижению уровня воспалительных маркеров, что подтверждает роль воспаления в развитии ЛГ [39].

4. Анемия.

Анемия у пациентов с ХБП — также одна из причин хронической гипоксии, являющейся фактором риска развития ЛГ [21]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, наблюдается субклинический гемолиз. При гемолизе высвобождается свободный гемоглобин,

который поглощает оксид азота, способствуя вазоконстрикции легочных сосудов. Также анемию связывают с повышением сердечного выброса, дополнительный вклад в которое она может вносить у пациентов на гемодиализе [40].

Следующие механизмы развития ЛГ обусловлены терапией ХБП.

1. Использование АВ-доступа.

АВ фистула — наиболее распространенный вид сосудистого доступа, однако она может способствовать возникновению ЛГ. После создания АВ доступа увеличивается сердечный выброс, что приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и увеличению венозного оттока [41]. Некоторые исследования демонстрируют значимую положительную корреляцию между скоростью кровотока в АВ фистуле и повышенным давлением в ЛА. Эти гемодинамические изменения должны компенсироваться изменением легочного кровотока, однако способность легочных сосудов к вазодилатации нарушается и возникает ЛГ вследствие эндотелиальной дисфункции. Она, в свою очередь, развивается из-за снижения уровня оксида азота, отсутствия биологической доступности его субстрата L-аргинина и повышения уровня эндотелиального ингибитора асимметричного диметиларгинина и гомоцистена на фоне нарушений минерального и костного обмена при ХБП, а также влияния уремических токсинов и воспаления [42]. Кроме того, формирование АВ доступа повышает напряжение сдвига, что тоже способствует эндотелиальной дисфункции. Это происходит либо из-за прямого изменения функции эндотелия, либо через высвобождение медиаторов, влияющих на эндотелиальные клетки и миоциты [43, 44]. В качестве возможного фактора, вызывающего развитие ЛГ, выделяют локализацию АВ фистулы. Одно из исследований показало повышение частоты возникновения дисфункции правого желудочка при плечевом расположении фистулы по сравнению с частотой при лучевом доступе, однако достоверных различий в среднем давлении в ЛА не выявлено [45].

Патогенетический вклад АВ доступа подтверждается тем, что при закрытии АВ фистулы и трансплантации почки давление в ЛА и сердечный выброс снижаются [46]. Также надо учитывать и своевременно диагностировать возможность сочетания ЛГ разных групп, поскольку в таком случае закрытие АВ фистулы может оказаться неэффективным и даже увеличить давление в ЛА. Например, при сочетании ЛГ 2-й и 5-й групп при закрытии АВ фистулы увеличатся постнагрузка и нагрузка на миокард, что приведет к дальнейшему увеличению давления в ЛА [47]. Существуют данные о том, что перитонеальный диализ не дает преимуществ в выживаемости пациентов по сравнению с применением АВ доступа, что также подтверждает вклад в развитие ЛГ других патогенетических механизмов [48].

2. Влияние состава диализатора.

Диализные мембраны делят на биосовместимые и бионесовместимые в зависимости от степени активации комплемента, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов при их контакте с кровью. Контакт бионесовместимой мембраны с кровью может приводить к дегрануляции нейтрофилов и высвобождению тромбосана, что вызывает вазоспазм микроциркуляторного русла легких, нарушение газообмена, сужение дыхательных путей, снижение пиковой скорости выдоха и напряжения кислорода в артериальной крови во время процедуры гемодиализа. Данные эффекты могут нивелировать положительное воздействие ультрафильтрации на давление в ЛА. При правильном выборе мембраны, например высокопоточной полисульфоновой, давление в ЛА снижается [21, 49].

Среди *гематологических патологий*, являющихся причиной развития ЛГ, выделяют заболевания, при которых возникают диффузные поражения микрососудистого русла (в том числе тромботическую микроангиопатию и серповидноклеточную анемию), а значит, могут нарушаться как микрососудистая сеть почек, так и малый круг кровообращения, вызывая ХБП и ЛГ [50].

Дисфункция эндотелия как причина развития ЛГ

При ЛГ дисфункция эндотелия характеризуется нарушением баланса регуляторов тонуса и ремоделирования сосудов, вазоконстрикторов и вазодилататоров со смещением в сторону первых [51].

1. Эндотелин-1.

У пациентов с ХБП в крови часто повышен уровень эндотелина-1. Он оказывает свое воздействие на сосуды через 2 вида рецепторов, А и В. Связывание с рецепторами А приводит к сокращению миоцитов сосудов и митогенезу, с рецепторами В — активирует эндотелиальную синтазу азота и приводит к расширению сосудов [52].

2. Оксид азота.

Эндотелиальная синтаза азота преобразует L-аргинин в оксид азота, способствующий выработке гуанилатциклазой вазодилататора — циклического гуанозинмонофосфата, который расщепляется фосфодиэстеразой 5 [53]. Некоторые эндогенные факторы способны нарушать синтез азота. Например, асимметричный диметиларгинин плазмы конкурирует с L-аргиномом, снижая синтез азота и увеличивая выработку активных форм кислорода. Повышение уровня асимметричного диметиларгинина при ХБП является предполагаемой причиной изменений в легочных сосудах [54].

3. Простациклин.

Простациклин синтезируется эндотелиальными клетками с помощью циклооксигеназы и способствует расширению сосудов, ингибированию агрегации тромбоцитов и ограничению пролиферации гладкой мускулатуры. В результате каскада реакций, запущенных простациклином, образуется циклический

аденозинмонофосфат, который разрушается фосфодиэстеразой 3 [55].

Рецептор γ , активируемый пролифератором пероксисом — это ядерный рецептор II типа, ответственный, как раньше считалось, за метаболизм глюкозы и хранение жирных кислот в жировой ткани. Позднее стало известно, что этот рецептор экспрессируется в организме повсеместно и играет важные пульмо-, нефро- и кардиопротекторные функции, проявляющиеся антипролиферативными и противовоспалительными эффектами [56]. Благодаря образованию гетеродимера с ретиноидным X-рецептором, рецептор γ снижает воспаление и пролиферацию гладких мышц легких, а в почках уменьшает интерстициальный фиброз, опосредованный трансформирующим фактором роста β [57]. Подавление функции рецептора γ при легочной артериальной гипертензии снижает его благоприятные эффекты, а при ХБП может способствовать прогрессированию заболевания [58].

Таким образом, существует множество потенциальных патогенетических механизмов, посредством которых ХБП может приводить к ЛГ. Встречаются также данные о влиянии на развитие ЛГ гипоальбуминемии, повышенного уровня эндогенных кардиотонических стероидов, дефицита железа и о возможном наличии других факторов, которые еще предстоит описать [21].

Высокий риск развития ЛГ наблюдается у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии, гемодиализе с АВ доступом. К факторам риска могут быть также отнесены сопутствующие заболевания, такие как синдром обструктивного апноэ сна, хронические заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (артериальная гипертензия, систолическая и диастолическая

дисфункция сердца, хроническая сердечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани). Кроме того, ЛГ при ХБП чаще отмечают у молодых женщин негроидной расы с высоким индексом массы тела. Такой фактор, как женский пол, объясняют через гендерзависимый механизм. Показано, что эстрогены могут повышать экспрессию ангиотензин-превращающего фермента и, соответственно, продукцию ангиотензина II в определенных тканях, включая легочную, а также усиливать экспрессию рецепторов к ангиотензину II 1-го типа на клетках гладкой мускулатуры легочных сосудов и фибробластах [59]. Однако есть исследования, в которых гендерные факторы, как и сахарный диабет, гипертония и гипертрофия ЛЖ, не являются значимыми [51].

Заключение

ЛГ — распространенное тяжелое осложнение ХБП. Представление о ЛГ у пациентов с ХБП как о состоянии, обусловленном лишь перегрузкой объемом, претерпевает изменения, и на сегодняшний день сложность генеза ЛГ не вызывает сомнений. Определение гемодинамического варианта ЛГ у этих больных носит принципиальный характер, так как от этого, в том числе, будет зависеть лечение. К сожалению, однозначного ответа, какую терапию необходимо применять у этой категории пациентов, пока нет. Предпринимаются попытки применить алгоритм лечения, предложенный для пациентов с легочной артериальной гипертензией, однако течение заболевания у пациентов с ЛГ 5-й группы необходимо тщательно отслеживать, так как смешанный гемодинамический вариант предполагает индивидуальный ответ на лечение в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
2. Moreira E.M., Gall H., Leening M.J. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in the general population: the Rotterdam Study. *PLoS One* 2015;10(6):e0130072. DOI: 10.1371/journal.pone.0130072
3. Miller W.L., Grill D.E., Borlaug B.A. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1(4):290–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.05.001
4. Yigla M., Fruchter O., Aharonson D. et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;75(9):969–75. DOI: 10.1038/ki.2009.10
5. Руденко Т.Е., Васильева М.П., Бобкова И.Н. Легочная гипертензия у больных хронической болезнью почек: распространенность, механизмы развития, перспективы лечения. *Consilium Medicum* 2018;20(12):55–60. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000034
6. Rudenko T.E., Vasil'eva M.P., Bobkova I.N. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, mechanisms of development, treatment prospects. *Consilium Med* 2018;20(12):55–60. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000034
7. Havluku Y., Kursat S., Ekmekci C. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007;74(5):503–10. DOI: 10.1159/000102953
8. Admonston D.L., Sparks M.A. Therapeutic options for chronic kidney disease-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(5):497–507. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000624
9. O'Leary J.M., Assad T.R., Xu M. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: invasive hemodynamic etiology and outcomes. *Pulm Circ* 2017;7(3):674–83. DOI: 10.1177/2045893217716108
10. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function

- and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):183–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)01102-5
10. Shang W., Li Y., Ren Y. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease without dialysis: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2018;50(8):1497–504. DOI: 10.1007/s11255-018-1853-6
11. Ben Driss A., Devaux C., Henrion D. et al. Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure. *Circulation* 2000;101(23):2764–70. DOI: 10.1161/01.cir.101.23.2764
12. Kapustin A.N., Davies J.D., Reynolds J.L. et al. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization. *Circ Res* 2011;109(1):e1–12. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.238808
13. Gumus F., Saricaoglu M.C. Assessment of right heart functions in the patients with arteriovenous fistula for hemodialysis access: right ventricular free wall strain and tricuspid regurgitation jet velocity as the predictors of right heart failure. *Vascular* 2020;28(1):96–103. DOI: 10.1177/1708538119866616
14. Andrukhova O., Slavic S., Smorodchenko A. et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014;6(6):744–59. DOI: 10.1002/emmm.201303716
15. Hu M.C., Shi M., Cho H.J. et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1290–302. DOI: 10.1681/ASN.2014050465
16. Sakaguchi Y., Shoji T., Kawabata H. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):995–1000. DOI: 10.2215/CJN.08670910
17. Podszus T., Mayer J., Penzel T. et al. Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;146: 435–42. DOI: 10.1007/978-3-642-72560-9_33
18. Wu W., Platoshyn O., Firth A.L. et al. Hypoxia divergently regulates production of reactive oxygen species in human pulmonary and coronary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293(4):L952–9. DOI: 10.1152/ajplung.00203.2007
19. Mukai H., Ming P., Lindholm B. et al. Lung dysfunction and mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(2):522–35. DOI: 10.1159/000488699
20. Portillo K., Torralba Y., Blanco I. et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1313–20. Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2377. DOI: 10.2147/COPD.S78180
21. Fabbian F., Cantelli S., Molino C. et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. *Int J Nephrol* 2010;2011:283475. DOI: 10.4061/2011/283475
22. Harp R.J., Stavropoulos S.W., Wasserstein A.G. et al. Pulmonary hypertension among end-stage renal failure patients following hemodialysis access thrombectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28(1):17–22. DOI: 10.1007/s00270-004-0223-1
23. Droste D.W., Kühne K., Schaefer R.M. et al. Detection of microemboli in the subclavian vein of patients undergoing haemodialysis and haemodiafiltration using pulsed Doppler ultrasound. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(3):462–6. DOI: 10.1093/ndt/17.3.462
24. Weber T.J., Liu S., Indridason O.S. et al. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003;18(7):1227–34. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.7.1227
25. Drew D.A., Katz R., Kritchevsky S. et al. Association between soluble klotho and change in kidney function: the health aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6): 1859–66. DOI: 10.1681/ASN.2016080828
26. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2205–15. DOI: 10.1681/ASN.2005010052
27. Oliveira R.B., Cancela A.L., Gracioli F.G. et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):286–91. DOI: 10.2215/CJN.05420709
28. Akmal M., Barndt R.R., Ansari A.N. et al. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1995;47(1):158–63. DOI: 10.1038/ki.1995.18
29. Pasch A., Farese S., Gräber S. et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1744–52. DOI: 10.1681/ASN.2012030240
30. Dharmarajan S., Speer M.Y., Pierce K. et al. Role of Runx2 in calcific aortic valve disease in mouse models. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:687210. DOI: 10.3389/fcvm.2021.687210
31. Jäger E., Murthy S., Schmidt C. et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 2020;11(1):4243. DOI: 10.1038/s41467-020-17749-6
32. Aghagolzadeh P., Bachtler M., Bijarnia R. et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis* 2016;251:404–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044
33. Ito S., Osaka M., Edamatsu T. et al. Crucial role of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in indoxyl sulfate-induced vascular inflammation. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(8):960–75. DOI: 10.5551/jat.34462
34. Nguyen C., Edgley A.J., Kelly D.J. et al. Aryl hydrocarbon receptor inhibition restores indoxyl sulfate-mediated endothelial dysfunction in rat aortic rings. *Toxins* 2022;14(2):100. DOI: 10.3390/toxins14020100
35. Dou L., Sallée M., Cerini C. et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):876–87. DOI: 10.1681/ASN.2013121283
36. Yu T.M., Chen Y.H., Hsu J.Y. et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1946–51. DOI: 10.1093/ndt/gfn751
37. Kim H.Y., Yoo T.H., Hwang Y. et al. Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Sci Rep* 2017;7(1):3057. DOI: 10.1038/s41598-017-03130-z
38. Gorman S., Buckley A.G., Ling K.M. et al. Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity. *Physiol Rep* 2017;5(15):e13371. DOI: 10.14814/phy2.13371
39. Covic A., Goldsmith D.J., Gusbeth-Tatomir P. et al. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 2003;76(11):1573–7. DOI: 10.1097/01.TP.0000086343.32903.A8
40. Reiter C.D., Wang X., Tanus-Santos J.E. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;8(12):1383–9. DOI: 10.1038/nm1202-799
41. Yigla M., Banderski R., Azzam Z.S. et al. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2(2):49–53. DOI: 10.1177/1753465808089456
42. Beigi A.A., Sadeghi A.M., Khosravi A.R. et al. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access* 2009;10(3):160–6. DOI: 10.1177/112972980901000305
43. Dschietzig T., Richter C., Bartsch C. et al. Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin II, adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289(1):245–51. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5946

44. Campia U., Cardillo C., Panza J.A. Ethnic differences in the vasoconstrictor activity of endogenous endothelin-1 in hypertensive patients. *Circulation* 2004;109(25):3191–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130590.24107.D3
45. Paneni F., Gregori M., Ciavarella G.M. et al. Right ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2010;32(5):432–8. DOI: 10.1159/000320755
46. Mousavi S.A., Mahdavi-Mazdeh M., Yahyazadeh H. et al. Pulmonary hypertension and predisposing factors in patients receiving hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2008;2(1):29–33. PMID: 19367006.
47. Abdeen A.M.Z., Alagha Z., Clark C. et al. Paradoxical worsening of pulmonary hypertension following closure of arteriovenous fistula: a case report and literature review. *Cureus* 2023;15(12):e50064. DOI: 10.7759/cureus.50064
48. Jaar B.G., Coresh J., Plantinga L.C. et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005;143(3):174–83. DOI: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00003
49. Mahiout A., Jörres A., Hiss R. et al. Effects of blood-dialyser interaction on prostaglandins in uremic patients and in healthy man. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2(6):546–50. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a091597
50. Parent F., Bachir D., Inamo J. et al. a hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365(1):44–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1005565
51. Lin C., Ge Q., Wang L. et al. Predictors, prevalence and prognostic role of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2024;46(2):2368082. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2368082
52. Seo B., Oemar B.S., Siebenmann R. et al. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994;89(3):1203–8. DOI: 10.1161/01.cir.89.3.1203
53. Rybalkin S.D., Rybalkina I.G., Feil R. et al. Regulation of cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) phosphorylation in smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2002;277(5):3310–7. DOI: 10.1074/jbc.M106562200
54. Antoniadou C., Shirodaria C., Leeson P. et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J* 2009;30(9):1142–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp061
55. Zhou L., Chen Z., Vanderslice P. et al. Endothelial-like progenitor cells engineered to produce prostacyclin rescue monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and provide right ventricle benefits. *Circulation* 2013;128(9):982–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003139
56. Németh Á., Mózes M.M., Calvier L. et al. The PPAR γ agonist pioglitazone prevents TGF- β induced renal fibrosis by repressing EGR-1 and STAT3. *BMC Nephrol* 2019;20(1):245. DOI: 10.1186/s12882-019-1431-x
57. Kawai T., Masaki T., Doi S. et al. PPAR- γ agonist attenuates renal interstitial fibrosis and inflammation through reduction of TGF- β . *Lab Invest* 2009;89(1):47–58. DOI: 10.1038/labinvest.2008.104
58. Pistrosch F., Passauer J., Herbrig K. et al. Effect of thiazolidinedione treatment on proteinuria and renal hemodynamic in type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Horm Metab Res* 2012;44(12):914–8. DOI: 10.1055/s-0032-1314836
59. Miller J.A., Anacta L.A., Cattran D.C. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney Int* 1999;55(1):278–85. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00260.x

Вклад авторов

Д.Ю. Андрияшкина: разработка концепции и дизайна статьи, написание и редактирование статьи;
В.В. Подопригра, С.С. Камышев: анализ литературы, написание статьи;
А.А. Клименко: редактирование и окончательное утверждение рукописи.

Authors' contributions

D.Yu. Andriyashkina: article concept, design, writing and editing;
V.V. Podoprigora, S.S. Kamyshev: literature analysis, article writing;
A.A. Klimenko: editing and final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
В.В. Подопригра / V.V. Podoprigora: <https://orcid.org/0009-0005-6472-300X>
С.С. Камышев / S.S. Kamyshev: <https://orcid.org/0009-0001-4162-6013>
А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2022 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the journal “The Clinician” since 2022, but is not related to the decision to publish the article. The article has passed the review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.12.2025. Принята к публикации: 01.01.2026. Опубликовано онлайн: 17.03.2026.

Article submitted: 12.12.2025. Accepted for publication: 01.01.2026. Published online: 17.03.2026.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕТЕЙ ГЕН-ГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ miR-143-3P И miR-181b-5P КАК РЕГУЛЯТОРОВ СТАБИЛЬНОСТИ КОРОНАРНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Д. Ю. Щекочихин¹, А. Н. Рожков², Н. А. Ершова², Ф. Ю. Копылов^{1, 2}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Институт персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1

Контакты: Андрей Николаевич Рожков roztkov_a_n@staff.sechenov.ru

Цель исследования – провести функциональный анализ сетей ген-генных взаимодействий микроРНК miR-143-3p и miR-181b-5p для выявления ключевых генов-мишеней, участвующих в регуляции стабильности коронарных атеросклеротических бляшек, и определения потенциальных терапевтических мишеней.

Материал и методы. В основе исследования лежит анализ базы данных 62 пациентов с подозрением на атеросклероз коронарных артерий, обследованных методом мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. Выборка включала 22 пациента с уязвимыми бляшками, 23 – со стабильными бляшками и 17 – без атеросклероза. Анализ уровней циркулирующих микроРНК в плазме крови проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией с использованием наборов TaqMan. Данные об экспериментально валидированных генах-мишенях получали из базы данных TarBase v.9.0, а данные о взаимодействиях генов – из базы STRING v.12.0. Построение сетей взаимодействия осуществляли с помощью программного обеспечения CytoScape.

Результаты. Анализ функциональных связей микроРНК miR-143-3p выявил ее ключевое влияние на гены *HNFA4*, *SMAD3* и *AKT1*, участвующие в регуляции метаболизма липидов, пролиферации и дифференцировки гладкомышечных клеток сосудов и ангиогенеза. Для miR-181b-5p идентифицированы основные гены-мишени *VCAM1*, *ARRB2*, *BCL2* и *IGF1R*, регулирующие процессы адгезии моноцитов, воспаления, апоптоза и стабильности сосудистой стенки. Сетевой анализ продемонстрировал конвергенцию сигнальных путей PI3K/AKT, TGF-β/SMAD и механизмов контроля клеточной гибели в регуляции стабильности атеросклеротических бляшек.

Заключение. Функциональный анализ выявил ключевые молекулярные мишени микроРНК miR-143-3p и miR-181b-5p, участвующие в патогенезе атеросклероза. Идентифицированные микроРНК и их гены-мишени представляют собой перспективные терапевтические мишени для стабилизации атеросклеротических бляшек и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Профилирование экспрессии данных микроРНК в сочетании с визуализационными методами может способствовать развитию персонализированных подходов к диагностике и лечению атеросклероза.

Ключевые слова: микроРНК, miR-143-3p, miR-181b-5p, атеросклероз, стабильность бляшек, *VCAM1*, *HNFA4*, *SMAD3*, *AKT1*, *ARRB2*, *IGF1R*, *BCL2*

Для цитирования: Щекочихин Д. Ю., Рожков А. Н., Ершова Н. А., Копылов Ф. Ю. Функциональный анализ сетей ген-генных взаимодействий miR-143-3p и miR-181b-5p как регуляторов стабильности коронарных атеросклеротических бляшек. Клиницист 2025;19(4):53–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K751>

Functional analysis of gene-gene interaction networks of miR-143-3p and miR-181b-5p as regulators of coronary atherosclerotic plaque vulnerability

D. Yu. Shchekochikhin¹, A. N. Rozhkov², N. A. Ershova², F. Yu. Kopylov^{1, 2}

¹*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;*

²*Institute of Personalized Cardiology of the "Digital Biodesign and Personalized Healthcare" Center, Science and Technology Park of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 6 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia*

Contacts: Andrey Nikolaevich Rozhkov rozhkov_a_n@staff.sechenov.ru

Aim. To perform functional analysis of the gene-gene interaction networks of miR-143-3p and miR-181b-5p to identify key target genes involved in regulating the coronary atherosclerotic plaque vulnerability and to identify potential therapeutic targets.

Material and methods. The study is based on the analysis of a database of 62 patients with suspected coronary artery atherosclerosis examined by multi-slice computed tomography coronary angiography. The sample included 22 patients with vulnerable plaques, 23 with stable plaques, and 17 without atherosclerosis. Analysis of circulating microRNA levels in blood plasma was performed *via* real-time reverse transcription polymerase chain reaction using TaqMan kits. Data on experimentally validated target genes were obtained from the TarBase v9.0 database, and data on gene interactions were obtained from the STRING v12.0 database. Interaction networks were built using CytoScape software.

Results. Analysis of the functional connections of miR-143-3p revealed an effect on the key genes *HNF4A*, *SMAD3* and *AKT1* involved in the regulation of lipid metabolism, proliferation and differentiation of vascular smooth muscle cells, and angiogenesis. For miR-181b-5p, the main target genes *VCAM1*, *ARRB2*, *BCL2*, and *IGF1R* were identified, which regulate the processes of monocyte adhesion, inflammation, apoptosis, and vascular stability. Network analysis demonstrated the convergence of PI3K/AKT, TGF- β /SMAD signaling pathways and cell death control mechanisms in regulation of atherosclerotic plaque stability.

Conclusion. Functional analysis revealed the key molecular targets of miR-143-3p and miR-181b-5p involved in pathogenesis of atherosclerosis. The identified microRNAs and their target genes represent promising therapeutic targets for stabilizing atherosclerotic plaques and preventing cardiovascular complications. Evaluation of the expression levels of these microRNAs in combination with imaging techniques can contribute to the development of personalized approaches to diagnosis and treatment of atherosclerosis.

Keywords: microRNAs, miR-143-3p, miR-181b-5p, atherosclerosis, plaque stability, *VCAM1*, *HNF4A*, *SMAD3*, *AKT1*, *ARRB2*, *IGF1R*, *BCL2*

For citation: Shchekochikhin D.Yu., Rozhkov A.N., Ershova N.A., Kopylov F.Yu. Functional analysis of gene-gene interaction networks of miR-143-3p and miR-181b-5p as regulators of coronary atherosclerotic plaque vulnerability. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(4):53–62. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K751>

Введение

Атеросклероз остается ведущей причиной сердечно-сосудистой смертности в развитых странах, при этом стабильность атеросклеротических бляшек является ключевым фактором, определяющим клинические исходы заболевания. Молекулярные механизмы, контролирующие переход стабильных бляшек в нестабильные, остаются не до конца изученными, что ограничивает возможности ранней диагностики и персонализированного лечения [1, 2].

МикроРНК представляют собой класс некодирующих РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с комплементарными последовательностями в 3'-нетранслируемых областях матричных РНК-мишеней. Циркулирующие микроРНК обладают высокой стабильностью в биологических жидкостях благодаря связыванию с белками-носителями или инкапсуляции в экстрацеллюлярные везикулы, что делает их перспективными биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3]. МикроРНК miR-143-3p и miR-181b-5p привлекают особое внимание исследователей в контексте атеросклероза [4]. Молекула miR-143-3p участвует в регуляции дифференцировки и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, модулируя экспрессию ключевых транскрипционных факторов [5]. MiR-181b-5p играет важную роль в контроле воспалительных процессов и эндотелиального старения, что критично для развития и прогрессирования атеросклероза [6]. В нашем пилотном исследовании были выявлены значимые различия в уровнях экспрессии miR-143-3p в группах пациентов с уязвимыми коронарными бляшками и интактными артериями и miR-181b-5p в группах пациентов со стабильными и уязвимыми атеросклеротическими бляшками [4]. Настоящая работа является дальнейшим развитием указанного пилотного исследования.

Системный подход к анализу взаимодействий микроРНК с их генами-мишенями с использованием методов сетевой биологии позволяет выявить ключевые молекулярные пути, участвующие в патогенезе атеросклероза, и определить потенциальные терапевтические мишени. Построение сетей ген-генных взаимодействий на основе экспериментально валидированных данных о взаимодействиях микроРНК и их мишеней

представляет собой мощный инструмент для понимания сложных регуляторных механизмов заболевания [7].

Цель исследования — провести функциональный анализ сетей ген-генных взаимодействий микроРНК miR-143-3p и miR-181b-5p для выявления ключевых генов-мишеней, участвующих в регуляции стабильности коронарных атеросклеротических бляшек, и определения потенциальных терапевтических мишеней.

Материал и методы

В основе исследования лежит анализ базы данных (патент № RU 2024622531¹) 62 пациентов с подозрением на атеросклероз коронарных артерий, обследованных методом мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с использованием 640-срезового компьютерного томографа Canon Aquilion One. Из 62 пациентов 22 были отнесены к группе с уязвимыми бляшками, 23 — к группе со стабильными бляшками, 17 — к группе без атеросклероза. Уязвимость атеросклеротической бляшки определяли по следующим критериям: неровность внутреннего контура, низкая плотность (менее 30 единиц Хаунсфилда), наличие микрокальцинатов, индекс ремоделирования сосудов более 1,1, признаки разрыва фиброзной капсулы.

Венозную кровь пациенты сдавали натощак непосредственно перед мультиспиральной компьютерной томографией коронарных артерий. После этого проводили серию центрифугирований для выделения супернатанта. Изоляцию циркулирующих микроРНК из плазмы крови осуществляли при помощи набора NucleoSpin miRNA Plasma kit (Macherey-Nagel, Германия) согласно инструкции производителя. Анализ уровней микроРНК проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией на оборудовании QuantStudio 5 Real-Time PCR system (Thermo Fisher Scientific, США) в 96-луночных планшетах MicroAmp с оптической адгезивной пленкой в режиме «быстрого» циклирования по следующей программе. Фермент активируется 20 с при 95 °C, далее совершаются 45 циклов, состоящих из денатурации в течение 1 с при 95 °C, отжига олигонуклеотидов и элонгации в течение 20 с при 60 °C. Реакцию проводили с использованием группы наборов TaqMan (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя.

Подробные характеристики выборки и описание методологии сбора данных, послуживших основой для анализируемой базы данных, описаны в нашей предыдущей работе [4].

Проведен анализ сетей ген-генных взаимодействий для поиска ключевых генов-мишеней. Данные об экспериментально валидированных генах-мишенях микроРНК для построения сети получали из базы данных микроРНК TarBase v.9.0², данные о взаимодействиях генов-мишеней между собой — из базы данных STRING v.12.0³. Построение сетей взаимодействия осуществляли с помощью программного обеспечения CytoScape.

Результаты

В исследуемой базе данных определены уровни 16 циркулирующих микроРНК: miR-16-5p, miR-21-5p, miR-23a-3p, miR-29b-3p, miR-92a-3p, miR-126-3p, miR-126-5p, miR-143-3p, miR-145-5p, miR-146a-5p, miR-150-5p, miR-181b-5p, miR-195-5p, miR-205-5p, miR-223-3p и miR-451a. Сравнительный анализ показал, что относительные уровни большинства этих микроРНК в плазме крови статистически не различались между исследуемыми группами, за исключением miR-143-3p и miR-181b-5p [4].

Функциональный анализ генов-мишеней miR-143-3p

Концентрация miR-143-3p в плазме была значительно выше у пациентов без атеросклеротических бляшек и ниже у пациентов с уязвимыми бляшками ($p = 0,0046$). Уровень miR-181b-5p оказался наиболее высоким в группе со стабильными бляшками по сравнению с группой с уязвимыми бляшками ($p = 0,0179$). Кроме того, у пациентов с кальциевым индексом, равным 0, уровень данной микроРНК также был повышен ($p = 0,039$). Аналогично у больных с выраженной коронарной кальцификацией (более 100 единиц по шкале Агатстона) отмечался более высокий уровень циркулирующей miR-181b-5p ($p = 0,036$) [4].

Анализ функциональных связей miR-143-3p у пациентов с коронарным атеросклерозом выявил ее ключевое влияние на следующие гены: *HNF4A*, *SMAD3*, *AKT1* (рис. 1).

Основные пути связи целевых генов miR-143-3p и атеросклероза указаны в табл. 1.

Функциональный анализ генов-мишеней miR-181b-5p

Изменение концентрации miR-181b-5p может отражать изменения экспрессии ряда генов, включая *VCAM1*, *ARRB2*, *ZNF440*, *OSBPL8*, *SLC25A25*, *ZC3HAV1L*, *APOL6*, *FND3B*, *RCOR1*, *TUBB2A*, *PPP2R5E*, *IGF1R*, *HK2*, *BCL2*. Основные связи между miR-181b-5p и генами-мишенями отражены на рис. 2.

¹<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=67982121>

²<https://mirtarbase.cuhk.edu.cn>

³<https://string-db.org/>

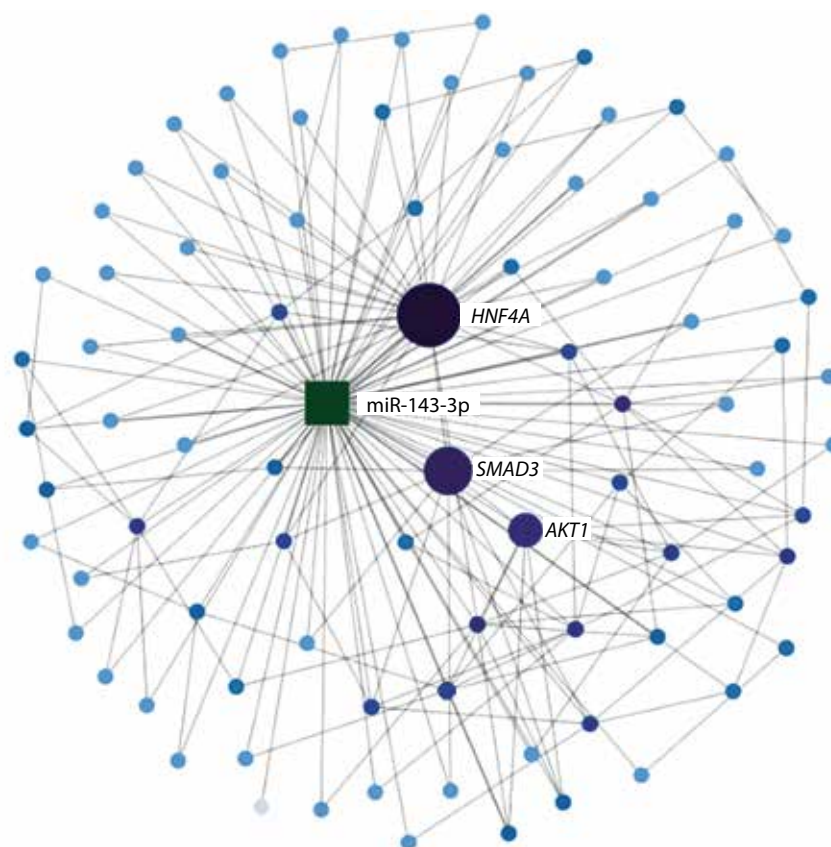


Рис. 1. Функциональные связи микроРНК *miR-143-3p* у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Визуализированы только те гены-мишени, которые взаимодействуют друг с другом. Интенсивность цвета отображает растущее линейно количество связей, которые имеет узел. Размер узла, имеющий околэкспоненциальный рост, отражает посредническую центральность

Fig. 1. Functional interactions of *miR-143-3p* in patients with coronary artery atherosclerosis. Only those target genes that interact with each other are visualized. The color intensity shows a linearly increasing number of connections that a node has. The size of the node, which has a near exponential growth, reflects the intermediary centrality

Основные пути связи целевых генов *miR-181b-5p* и атеросклероза указаны в табл. 2.

Полученные данные демонстрируют важную роль микроРНК *miR-143-3p* и *miR-181b-5p* в регуляции ключевых процессов атеросклероза.

Обсуждение

Усиление экспрессии *miR-143-3p* у пациентов с атеросклеротическими бляшками согласуется с данными литературы о ее роли в дифференцировке гладкомышечных клеток. Снижение экспрессии *miR-181b-5p* при нестабильных бляшках соответствует ее известной противовоспалительной и антиапоптотической активности [5, 6, 19].

Идентифицированные гены-мишени представляют собой узловые точки в сетях регуляции атеросклероза. Гены *HNF4A*, *SMAD3* и *AKT1* как мишени *miR-143-3p* контролируют метаболизм липидов, пролиферацию клеток и ангиогенез соответственно [5, 20]. Это может объяснять плейотропные эффекты данной микроРНК в контексте атеросклероза.

Ядерный фактор гепатоцитов 4α (hepatocyte nuclear factor 4α, *HNF4α*) представляет собой ядерный рецеп-

тор гормонов и экспрессируется преимущественно в печени, а также в поджелудочной железе, почках и кишечнике. Он действует как центральный регулятор метаболизма липидов и глюкозы, дифференцировки и развития клеток [21]. Согласно данным анализа поиска полногеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), ген *HNF4A* связан с атеросклерозом и предрасположенностью к ишемической болезни сердца [22]. Мутации, приводящие к потере функции белка *HNF4α*, кодируемого геном *HNF4A*, связаны с развитием сахарного диабета и дислипидемиями в молодом возрасте [23]. Делеция *HNF4A* в печени мыши приводит к тяжелой дислипидемии со снижением общего уровня холестерина в сыворотке крови, холестерина высокой плотности, эфиров холестерина и фосфолипидов [24]. С помощью математической модели выявлен однонуклеотидный полиморфизм rs1884613 в гене *HNF4A*, который приводит к потере функции белка *HNF4α*, модифицируя и модулируя печеночную липазу и метаболизм липидов, способствуя торможению прогрессирования атеросклероза и возникновению сердечно-сосудистых осложнений [25].

Таблица 1. Анализ целевых для miR-143-3p генов, ассоциированных с атеросклерозом

Table 1. Analysis of target genes for miR-143-3p associated with atherosclerosis

Ген Gene	Белок/путь Protein/pathway	Эффект Effect	Источник Source
HNF4A	HNF4α	Стимулирует накопление липидов в плазме, снижает их содержание в печени Stimulates lipid accumulation in plasma, decreases lipid content in the liver	[8]
		Регулирует снижение глюкозы в плазме Regulates reduction of plasma glucose levels	[9]
SMAD3	SMAD3/TGF-β	Стимулирует дифференцировку и умеренно подавляет пролиферацию в контексте TGF-β-сигналикации Promotes differentiation and moderately suppresses proliferation in the context of TGF-β signaling	[10, 11]
	SMAD3/NF-κB	Усиливает провоспалительную активацию макрофагов и воспалительные процессы в сосудистой стенке Enhances pro-inflammatory activation of macrophages and inflammatory processes in the vascular wall	[12]
AKT1	AKT1/PI3K, AKT/PI3K/mTOR	Активирует ангиогенез, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток Activates angiogenesis, stimulates cell proliferation and differentiation	[13, 14]

Примечание. HNF4α (hepatocyte nuclear factor 4α) — ядерный фактор гепатоцитов 4α; SMAD3 (small mothers against decapentaplegic 3) — ген и белок «матери против гомолога декапентаплегии» 3; TGF-β (transforming growth factor β) — трансформирующий фактор роста β; NF-κB (nuclear factor κB) — ядерный фактор κB; AKT1 — протеинкиназа Βα; PI3K (phosphoinositide 3 kinase) — фосфоинозитид-3-киназа; mTOR (mechanistic target of rapamycin) — механистическая мишень рапамицина.

Note. HNF4α — hepatocyte nuclear factor 4α; SMAD3 — small mothers against decapentaplegic homolog 3 (gene and protein); TGF-β — transforming growth factor β; NF-κB — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; AKT1 — protein kinase Βα; PI3K — phosphoinositide 3 kinase; mTOR — mechanistic target of rapamycin.

Ген *SMAD3* кодирует одноименный белок, который участвует в сигнальном пути трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β, TGF-β) и передает сигналы от поверхности клетки к ядру, регулируя активность генов и пролиферацию клеток [26]. Многочисленные анализы GWAS идентифицировали однонуклеотидный полиморфизм rs17293632, который регулирует экспрессию гена *SMAD3* и связан с риском инфаркта миокарда [27, 28]. Показано, что делеция *SMC* гена *SMAD3* приводит к ремоделированию и кальцификации атеросклеротических бляшек [10]. На модели мышей с атеросклерозом продемонстрировано, что экспрессия гена *SMAD3* значительно выражена в макрофагах атеросклеротических бляшек и ослабляется терапией статинами. В сравнении с контрольной группой и группой, получающей статины, в макрофагах и ксантомных клетках мышей с атеросклерозом наблюдалась повышенная экспрессия протеазы легумаина и *SMAD3*. Легумаин является протеазой семейства аспарагинилэндопептидаз, он участвует в посттрансляционной модификации белков, активации ферментов, иммунных реакциях и деградации белков. Выдвинуто предположение, что легумаин, связанный с сигнальным путем *SMAD3*, является потенциальным маркером атеросклероза [29]. Обнаружено, что miR-216a способствует активации теломеразы в макрофагах через сигнальный путь *SMAD3*/NF-κB. Ингибирование

данного сигнального пути может служить потенциальной терапевтической мишенью для терапии атеросклероза [12].

Ген *AKT1* кодирует протеинкиназу AKT1 (протеинкиназа Βα), одну из трех членов семейства серин-треониновых протеинкиназ человека AKT. Она фосфорилируется фосфоинозитид-3-киназой (phosphoinositide 3-kinase, PI3K). Показано, что в сосудистой стенке AKT1 является преобладающей изоформой и играет важную роль в пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, регуляции сосудистой проницаемости и ангиогенезе [30]. Ингибирование AKT1 приводит к снижению фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота, высвобождению оксида азота, миграции эндотелиальных клеток, нарушению фактора роста эндотелия сосудов и индуцированному ишемией ангиогенезу [31]. Изменения изоформ AKT или модуляция их уровней активности в макрофагах существенно влияют на их поляризационный фенотип и, как следствие, на атеросклероз у мышей. Сохранение только одной изоформы белка AKT в миелоидных клетках заметно снижает жизнеспособность моноцитов и макрофагов, вызывая моноцитопению и замедляя развитие раннего атеросклероза [32].

Гены *VCAM1*, *ARRB2* и другие мишени miR-181b-5p участвуют в ключевых процессах дестабилизации бляшек: адгезии моноцитов, воспалении и апоптозе [33, 34].

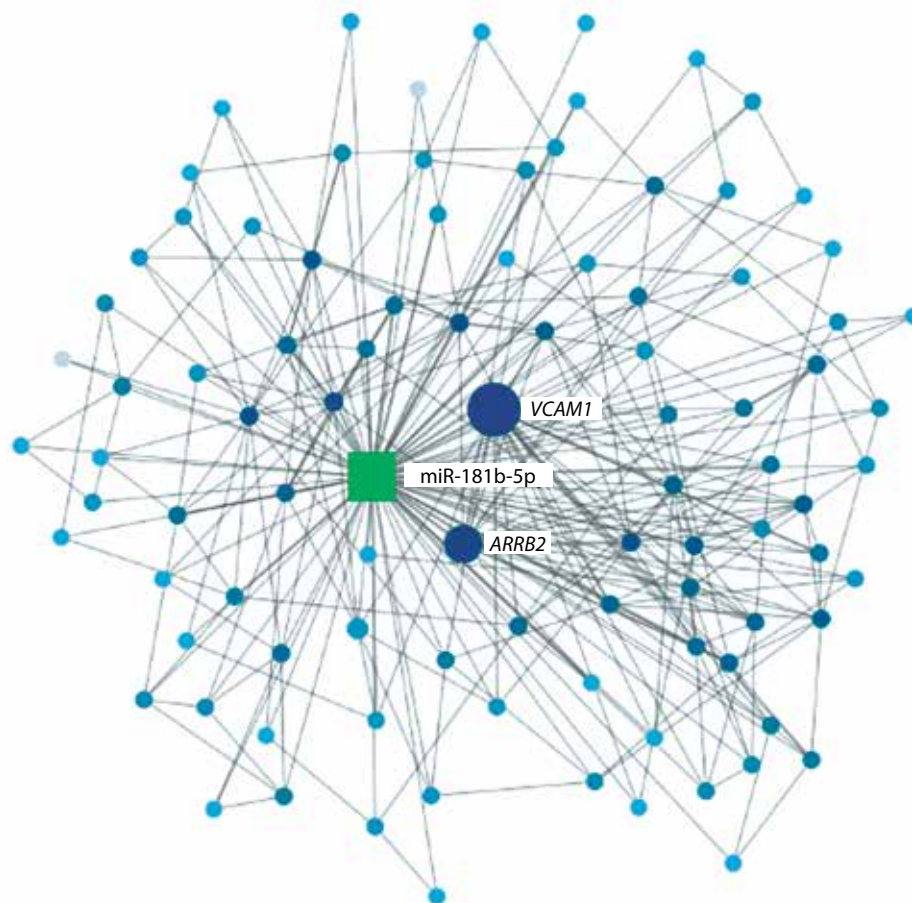


Рис. 2. Функциональные связи микроРНК *miR-181b-5p* у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Визуализированы только те гены-мишени, которые взаимодействуют друг с другом. Интенсивность цвета отображает растущее линейно количество связей, которые имеет узел. Размер узла, имеющий околоэкспоненциальный рост, отражает посредническую центральность

Fig. 2. Functional interactions of *miR-181b-5p* in patients with coronary artery atherosclerosis. Only target genes that interact with each other are visualized. The color intensity shows a linearly increasing number of connections that a node has. The size of the node, which has a near exponential growth, reflects the intermediary centrality

Снижение экспрессии *miR-181b-5p* при нестабильных бляшках может приводить к растормаживанию проатерогенных программ этих генов.

Молекула адгезии сосудистых клеток 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) связывается с интегрином $\alpha 4\beta 1$, который конститутивно экспрессируется на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах [35]. Белок VCAM-1 используется в качестве биомаркера иммунологических заболеваний, таких как аутоиммунный миокардит, а также для оценки смертности и заболеваемости пациентов при хронической сердечной недостаточности, повреждении эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и аритмиях [36]. VCAM-1 является наиболее распространенной молекулой адгезии при атеросклерозе, играет важную роль в его инициации и присутствует на ранних стадиях [37]. Этот белок усиленно экспрессируется воспаленными эндотелиальными клетками, расположенными внутри атеросклеротической бляшки, его экспрессия значитель-

но выше в бляшках у пациентов с выраженными симптомами атеросклероза сонных артерий, чем у бессимптомных больных [38]. На модели мышей показано, что удаление 4-го домена в белке VCAM-1 вызывало резистентность к формированию атеросклероза [37], что делает его перспективной мишенью для разработки терапии против атеросклероза [15].

β -Аррестин 2 (β -arrestin 2, ARRB2) принадлежит к семейству аррестинов и высокоэкспрессируется в сердце и сосудистой системе [39]. Первоначально он охарактеризован как важнейший регулятор рецептора, связывающего G-белок [40], но также может служить в качестве каркасного белка сигнальной трансдукции в различных сигнальных путях, взаимодействуя с внеклеточной сигналрегулируемой киназой ERK и протеинкиназой АКТ [41]. Белок ARRB2 оказывает антиапоптотический эффект на эндотелиальные клетки и индуцирует их пролиферацию [42]. У мышей дефицит ARRB2 способствовал уменьшению атеросклероза

Таблица 2. Анализ целевых генов для miR-181b-5p ассоциированных с атеросклерозом

Table 2. Analysis of target genes for miR-181b-5p associated with atherosclerosis

Ген Gene	Белок/путь Protein/pathway	Эффект Effect	Источник Source
<i>VCAM1</i>	VCAM-1/VLA-4	Усиление адгезии и проникновения моноцитов, ускорение формирования атеросклеротических бляшек Enhances monocyte adhesion and infiltration, accelerating atherosclerotic plaque formation	[14]
<i>ARRB2</i>	β-Аррестин 2-ERK-AKT β-Arrestin 2-ERK-AKT	Индукция пролиферации, снижение апоптоза гладкомышечных клеток Induces proliferation and reduces apoptosis of vascular smooth muscle cells	[15]
	AT1R/ARRB2	Противовоспалительное и антиатерогенное действие Exerts anti-inflammatory and anti-atherogenic effects	[16]
<i>IGF1R</i>	IGF1R/ASK1, IGF1R/PI3K/AKT	Снижение проницаемости сосудистой стенки и уменьшение атеросклеротических поражений Reduces vascular wall permeability and decreases atherosclerotic lesions	[17]
<i>BCL2</i>	Регуляция про- и антиапоптотических белков BCL-2 — контроль проницаемости внешней митохондриальной мембраны и секреции цитохрома С Regulation of pro- and anti-apoptotic BCL-2 family proteins — controls outer mitochondrial membrane permeability and cytochrome C release	Ингибирование апоптоза сосудистых клеток, стабилизация частицы и снижение уязвимости бляшек Inhibits vascular cell apoptosis, stabilizes plaques, and reduces plaque vulnerability	[18]

Примечание. VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) — молекула адгезии сосудистых клеток 1; VLA-4 — интегрин α4β1; ARRB2 — бета-аррестин 2; ERK (extracellular signal-regulated kinase) — внеклеточная сигналируемая киназа; AKT — протеинкиназа B; BCL2 (B-cell lymphoma 2) — B-клеточная лимфома 2; IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor) — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) — киназа, регулирующая сигнал к апоптозу, *mun* 1; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) — фосфоинозитид-3-киназа.

Note. VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1; VLA-4 — integrin α4β1; ARRB2 — beta-arrestin 2; ERK — extracellular signal-regulated kinase; AKT — protein kinase B; BCL2 — B-cell lymphoma 2; IGF1R — insulin-like growth factor 1 receptor; ASK1 — apoptosis signal-regulating kinase 1; PI3K — phosphoinositide 3-kinase.

аорты на 40 % и снижал распространенность атеромы гладкомышечных клеток на 35 %, что позволяет предположить, что этот белок участвует в патологии атеросклероза [41]. Сравнение данных транскриптомного анализа бляшек ранней и поздней стадий атеросклероза показало, что повышенная экспрессия гена *ARRB2* характерна для бляшек поздней стадии. Также отмечено изменение экспрессии микроРНК в образцах бляшек ранней и поздней стадий: экспрессия miR-181b-5p была несколько повышена в образцах бляшек ранней стадии формирования атеросклероза [43].

Белок В-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2, BCL-2) локализован преимущественно во внешней мембране митохондрий, где выполняет роль регулятора проницаемости наружной митохондриальной мембраны, не давая выйти цитохрому С в цитоплазму [44]. BCL-2 способен связывать апоптозаактивирующий фактор АРАФ-1, выполняя таким образом роль супрессора апоптоза в клетке.

Согласно данным литературы, в поздних, особенно кальцифицирующихся, атеросклеротических бляшках

наблюдается снижение уровня экспрессии BCL-2, что способствует апоптотической гибели гладкомышечных клеток пораженных стенок сосудов и дестабилизации бляшки [45]. Однако данные о сравнении уровней экспрессии этого гена в образцах нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек в литературе отсутствуют.

В пробах ткани назальной полости, пораженной плоскоклеточной карциномой, показано ингибирующее действие miR-143-3p на экспрессию гена *BCL2* [46]. Такое же воздействие на экспрессию данного гена оказывает miR-181b-5p, что показано на культуре клеток H9c2 [47].

Продуктом гена *IGF1R* является рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R). Экспрессия данного гена не носит тканеспецифический характер [48]. IGF1R — рецепторная тирозинкиназа, которая опосредует действие инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1). Связывание лиганда активирует тирозинкиназную активность рецептора, что приводит

к активации киназы 1, регулирующей сигнал к апоптозу (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) каскада, который приводит к усилению пролиферации, и PI3K/АКТ каскада, который способствует увеличению уровня синтеза белков, а также ингибирует апоптоз.

Согласно данным литературы, на мышинных моделях *IGF1R*-дефицитной моноцитарно-макрофагальной линии показано, что дефицит как IGF1, так и IGF1R приводит к приобретению макрофагами провоспалительного фенотипа. Такой процесс способствует созданию в местах формирования бляшек провоспалительного фона, повышению экспрессии макрофагами матриксных металлопротеаз и разрушению внеклеточного матрикса, а также накоплению в макрофагах липидов (в частности, холестерина). Все это приводит к формированию преимущественно нестабильных атеросклеротических бляшек [49]. Также на пробах атеросклеротических бляшек гетерогенной группы больных продемонстрировано, что снижение количества IGF1 и IGF1R в интиме стенок сосудов, пораженных атеросклеротической бляшкой, а также по краям бляшки, способствует снижению функции и количества гладкомышечных клеток стенок сосудов. Это, в свою очередь, способствует дестабилизации бляшек [50]. Однако в литературе отсутствуют данные о различии в экспрессии гена *IGF1R* в стабильных и уязвимых бляшках. В пробах больных остеоартритом и в линии клеток больных ревматоидным артритом miR-143-3p приводит к подавлению уровня экспрессии *IGF1R* [51]. Такое же влияние оказывает miR-181b-5p на этот ген в пробах рака молочной железы, взятых у женщин с одинаковой степенью злокачественности опухолей [52].

Системный анализ взаимодействий выявил конвергенцию различных сигнальных путей на уровне общих эффекторных механизмов. Это подтверждает концепцию сетевой медицины, согласно которой за-

болевания развиваются в результате дисфункции молекулярных сетей, а не отдельных генов [53]. Молекулярные сети — это карты взаимодействий генов, белков и метаболитов, которые позволяют анализировать болезни через системные дефекты в биологических связях, а не через изолированные молекулярные нарушения.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются относительно небольшой размер выборки и фокус на пациентах групп низкого и среднего риска. Необходимы дополнительные исследования для валидации выявленных биомаркеров в независимых когортах и оценки их прогностической значимости для клинических исходов.

Заключение

Функциональный анализ выявил ключевые гены-мишени (*HNF4A*, *SMAD3*, *AKT1* для miR-143-3p и *VCAM1*, *ARRB2*, *BCL2*, *IGF1R* для miR-181b-5p), участвующие в регуляции метаболизма липидов, воспаления, апоптоза и стабильности сосудистой стенки. Сетевой анализ в рамках исследуемой выборки продемонстрировал конвергенцию сигнальных путей PI3K/АКТ, TGF-β/SMAD и механизмов контроля клеточной гибели в регуляции стабильности атеросклеротических бляшек.

Идентифицированные микроРНК и их гены-мишени представляют собой перспективные терапевтические цели для стабилизации атеросклеротических бляшек и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, однако полученные данные требуют валидации на более крупных выборках пациентов. Профилирование экспрессии miR-143-3p и miR-181b-5p в сочетании с визуализационными методами может способствовать развитию персонализированных подходов к диагностике атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Teixeira A.R., Ferreira V.V., Pereira-da-Silva T. et al. The role of miRNAs in the diagnosis of stable atherosclerosis of different arterial territories: a critical review. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1040971. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1040971
- Huang P. Potential new therapeutic targets: association of microRNA with atherosclerotic plaque stability. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2023;37:3946320231185657. DOI: 10.1177/03946320231185657
- Churov A., Summerhill V., Grechko A. et al. MicroRNAs as potential biomarkers in atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5547. DOI: 10.3390/ijms20225547
- Rozhkov A.N., Shchekochikhin D.Y., Ashikhmin Y.I. et al. The profile of circulating blood microRNAs in outpatients with vulnerable and stable atherosclerotic plaques: associations with cardiovascular risks. *Noncoding RNA* 2022;8(4):47. DOI: 10.3390/ncrna8040047
- González-López P., Ares-Carral C., López-Pastor A.R. et al. Implication of miR-155-5p and miR-143-3p in the vascular insulin resistance and instability of human and experimental atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10253. DOI: 10.3390/ijms231810253
- Zhou H., Yang D., Cheng H.S. et al. miR-181b regulates vascular endothelial aging by modulating an MAP3K3 signaling pathway. *FASEB J* 2022;36(6):e22353. DOI: 10.1096/fj.202200046R
- Chang L., Zhou G., Soufan O., Xia J. MiRNet 2.0: network-based visual analytics for miRNA functional analysis and systems biology. *Nucleic Acids Res* 2020;48(W1):W244–51. DOI: 10.1093/nar/gkaa467
- Lu H., Lei X., Winkler R. et al. Crosstalk of hepatocyte nuclear factor 4a and glucocorticoid receptor in the regulation of lipid metabolism in mice fed a high-fat-high-sugar diet. *Lipids Health Dis* 2022;21(1):46. DOI: 10.1186/s12944-022-01654-6

9. Burdin D.V., Kolobov A.A., Brocker C. et al. Diabetes-linked transcription factor HNF4 α regulates metabolism of endogenous methylarginines and β -aminoisobutyric acid by controlling expression of alanine-glyoxylate aminotransferase 2. *Sci Rep* 2016;6:35503. DOI: 10.1038/srep35503
10. Cheng P., Wirka R.C., Kim J.B. et al. Smad3 regulates smooth muscle cell fate and mediates adverse remodeling and calcification of the atherosclerotic plaque. *Nat Cardiovasc Res* 2022;1(4):322–33. DOI: 10.1038/s44161-022-00042-8
11. Petrovič D., Letonja J., Petrovič D. SMAD3 rs17228212 polymorphism is associated with advanced carotid atherosclerosis in a slovenian population. *Biomedicines* 2024;12(5):1103. DOI: 10.3390/biomedicines12051103
12. Yang S., Li J., Chen Y. et al. MicroRNA-216a promotes M1 macrophages polarization and atherosclerosis progression by activating telomerase via the Smad3/NF- κ B pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865(7):1772–81. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.06.016
13. Wang Y., Li Y., Liu D. Erythropoietin promoted intraplaque angiogenesis by PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis. *Tissue Cell* 2023;82:102084. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102084
14. Zhao Y., Qian Y., Sun Z. et al. Role of PI3K in the progression and regression of atherosclerosis. *Front Pharmacol* 2021;12:632378. DOI: 10.3389/fphar.2021.632378
15. Pickett J.R., Wu Y., Zacchi L.F. et al. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. *Cardiovasc Res* 2023;119(13):2278–93. DOI: 10.1093/cvr/cvad130
16. Wang Y., Fan Z., Xu C. et al. Anti-ATR001 monoclonal antibody ameliorates atherosclerosis through beta-arrestin2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;544:1–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.01.054
17. Drozd M., Bruns A., Yuldasheva N. et al. Endothelial insulin-like growth factor-1 signaling regulates vascular barrier function and atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2025;121(7):1108–20. DOI: 10.1093/cvr/cvaf055
18. Kutuk O., Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis* 2006;11(10):1661–75. DOI: 10.1007/s10495-006-9402-7
19. Lv B., He S., Li P. et al. MicroRNA-181 in cardiovascular disease: emerging biomarkers and therapeutic targets. *FASEB J* 2024;38(9):e23635. DOI: 10.1096/fj.202400306R
20. Wu J., Zhu Y., Liu D. et al. Biological functions and potential mechanisms of miR-143-3p in cancers (review). *Oncol Rep* 2024;52(3):113. DOI: 10.3892/or.2024.8772
21. Stoffel M., Duncan S.A. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4 α regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(24):13209–14. DOI: 10.1073/pnas.94.24.13209
22. Ferguson J.F., Matthews G.J., Townsend R.R. et al. Candidate gene association study of coronary artery calcification in chronic kidney disease: findings from the CRIC study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *J Am Coll Cardiol* 2013;62(9):789–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.103
23. McDonald T.J., Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 5):403–15. DOI: 10.1177/0004563213483458
24. Thymiakou E., Othman A., Hornemann T. et al. Defects in high density lipoprotein metabolism and hepatic steatosis in mice with liver-specific ablation of hepatocyte nuclear factor 4A. *Metabolism* 2020;110:154307. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154307
25. Temtem M., Serrao M., Mendonca M.I. et al. Is HNF4A gene, a risk factor or protection against coronary artery disease? *Eur Heart J* 2021;42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.3196
26. Yang X., Chen L., Xu X. et al. TGF- β /Smad3 signals repress chondrocyte hypertrophic differentiation and are required for maintaining articular cartilage. *J Cell Biol* 2001;153(1):35–46. DOI: 10.1083/jcb.153.1.35
27. Miller C.L., Pjanic M., Wang T. et al. Integrative functional genomics identifies regulatory mechanisms at coronary artery disease loci. *Nat Commun* 2016;7:12092. DOI: 10.1038/ncomms12092
28. Nikpay M., Goel A., Won H.-H. et al. A comprehensive 1000 genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47(10):1121–30. DOI: 10.1038/ng.3396
29. Fang Y., Duan C., Chen S. et al. Increased legumain/Smad3 expression in atherosclerotic plaque of rat thoracic aorta. *Biomed Pharmacother* 2019;119:109353. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109353
30. Chen J., Somanath P.R., Razorenova O. et al. Akt1 regulates pathological angiogenesis, vascular maturation and permeability *in vivo*. *Nat Med* 2005;11(11):1188–96. DOI: 10.1038/nm1307
31. Ackah E., Yu J., Zoellner S. et al. Akt1/protein kinase B α is critical for ischemic and VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 2005;115(8):2119–27. DOI: 10.1172/JCI24726
32. Linton M.F., Moslehi J.J., Babaev V.R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2019;20(10):2703. DOI: 10.3390/ijms20112703
33. Liu Y.-S., Lin H.-Y., Lai S.-W. et al. MiR-181b modulates EGFR-dependent VCAM-1 expression and monocyte adhesion in glioblastoma. *Oncogene* 2017;36(35):5006–22. DOI: 10.1038/ncr.2017.129
34. Ghasempour G., Mohammadi A., Zamani-Garmsiri F. et al. MiRNAs through β -ARR2/p-ERK1/2 pathway regulate the VSMC proliferation and migration. *Life Sci* 2021;279:119703. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119703
35. Ley K., Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107(10):1209–10. DOI: 10.1172/JCI13005
36. Troncoso M.F., Ortiz-Quintero J., Garrido-Moreno V. et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;1867(9):166170. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166170
37. Cybulsky M.I., Iiyama K., Li H. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107(10):1255–62. DOI: 10.1172/JCI11871
38. Weinkauff C.C., Concha-Moore K., Lindner J.R. et al. Endothelial vascular cell adhesion molecule 1 is a marker for high-risk carotid plaques and target for ultrasound molecular imaging. *J Vasc Surg* 2018;68(6):105S–13. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.10.088
39. Wang H., Deng Q.W., Peng A.N. et al. β -Arrestin2 functions as a key regulator in the sympathetic-triggered immunodepression after stroke. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):102. DOI: 10.1186/s12974-018-1142-4
40. Kuhr F.K., Zhang Y., Brovkovich V. et al. Beta-arrestin 2 is required for B1 receptor-dependent post-translational activation of inducible nitric oxide synthase. *FASEB J* 2010;24(7):2475–83. DOI: 10.1096/fj.09-148783
41. Kim J., Zhang L., Peppel K. et al. Beta-arrestins regulate atherosclerosis and neointimal hyperplasia by controlling smooth muscle cell proliferation and migration. *Circ Res* 2008;103(1):70–9. DOI: 10.1161/circresaha.108.172338
42. Cao Z.H., Gao L., Jiang L. et al. Effect of β -arrestin on damage of human umbilical vein endothelial cell induced by angiotensin II. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(24):5821–6. DOI: 10.26355/eurev_201712_14030
43. Verma S., Kumar A., Narang R. et al. Signature transcriptome analysis of stage specific atherosclerotic plaques of patients. *BMC Med Genomics* 2022;15(1):99. DOI: 10.1186/s12920-022-01250-8
44. Ruvolo P.P., Deng X., May W.S. Phosphorylation of Bcl2 and regulation of apoptosis. *Leukemia* 2001;15(4):515–22. DOI: 10.1038/sj.leu.2402090
45. Климентова Э.А., Сучков И.А., Шулькин А.П. и др. Экспрессия маркеров апоптоза Bcl-2 и Вах в сосудистой стенке. Современные технологии в медицине 2021;13(2):46–50. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.05

- Klimentova E.A., Suchkov I.A., Shchulkin A.V. et al. Expression of apoptotic markers Bcl-2 and Bax in the vascular wall. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Sovrem Tekhnologii Med* 2021;13(2):46–50. (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2021.13.2.05
46. Qian Y., Teng Y., Li Y. et al. MiR-143-3p suppresses the progression of nasal squamous cell carcinoma by targeting Bcl-2 and IGF1R. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;518(3):492–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.08.075
 47. Chang L., Chai X., Chen P. et al. MiR-181b-5p suppresses starvation-induced cardiomyocyte autophagy by targeting Hspa5. *Int J Mol Med* 2019;43(1):143–54. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3988
 48. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P. et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2014;13(2):397–406. DOI: 10.1074/mcp.M113.035600
 49. Higashi Y., Sukhanov S., Shai S.Y. et al. Insulin-like growth factor-1 receptor deficiency in macrophages accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2016;133(23):2263–78. DOI: 10.1161/circulationaha.116.021805
 50. Okura Y., Brink M., Zahid A.A. et al. Decreased expression of insulin-like growth factor-1 and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33(10):1777–89. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1441
 51. Yang Z., Wang J., Pan Z. et al. MiR-143-3p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting IGF1R and IGFBP5 and regulating the Ras/p38 MAPK signaling pathway in rheumatoid arthritis. *Exp Ther Med* 2018;15(4):3781–90. DOI: 10.3892/etm.2018.5907
 52. Mahmoudian M., Razmara E., Mahmud Hussien B. et al. Identification of a six-microRNA signature as a potential diagnostic biomarker in breast cancer tissues. *J Clin Lab Anal* 2021;35(11):e24010. DOI: 10.1002/jcla.24010
 53. Than M., Han M. Functional analysis of the miRNA–mRNA interaction network in *C. elegans*. *Worm* 2013;2(4):e26894. DOI: 10.4161/worm.26894

Вклад авторов

Д.Ю. Шекочихин: основной вклад в разработку концепции и дизайна исследования, обзор литературы, ведение базы данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

А.Н. Рожков, Н.А. Ершова: проведение сетевого анализа ген-генных взаимодействий, написание и редактирование статьи, обсуждение результатов;

Ф.Ю. Копылов: значительный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, обзор литературы, обсуждение результатов, утверждение окончательной версии статьи.

Authors' contributions

D.Yu. Shekochikhin: main contribution to study concept and design, literature review, database maintenance, data analysis and interpretation, article writing;

A.N. Rozhkov, N.A. Ershova: network analysis of gene-gene interactions, article writing and editing, discussion of the results;

F.Yu. Kopylov: significant contribution to study concept and design, literature review, discussion of the results, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Шекочихин / D.Yu. Shekochikhin: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

А.Н. Рожков / A.N. Rozhkov: <https://orcid.org/0000-0002-2735-076X>

Н.А. Ершова / N.A. Ershova: <https://orcid.org/0009-0007-6667-1287>

Ф.Ю. Копылов / F.Yu. Kopylov: <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития исследовательских центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304.

Funding. The study was performed with the support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the framework of state support of development of worlds-class research centers “Digital biodesign and personalized healthcare” No. 075-15-2022-304.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета) (протокол № 0119 от 14.07.2018).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (protocol No. 0119 dated 14.07.2018).

Статья поступила: 06.10.2025. Принята к публикации: 01.12.2025. Опубликовано онлайн: 17.03.2026.

Article submitted: 06.10.2025. Accepted for publication: 01.12.2025. Published online: 17.03.2026.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ДВУХКАМЕРНОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ И ОЧНОМ ВАРИАНТАХ НАБЛЮДЕНИЯ

С.А. Пешков¹, В.О. Поваров^{1,2}

¹ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, 390026 Рязань, ул. Стройкова, 96;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9

Контакты: Сергей Анатольевич Пешков sergeypeshkov87@yandex.ru

Цель исследования – сравнить динамику качества жизни (КЖ) пациентов старшей возрастной группы после первичной имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора при дистанционном и очном вариантах наблюдения.

Материал и методы. В проспективное исследование включены 95 пациентов (50,5 % женщин) со средним возрастом $72,5 \pm 7,9$ года, которым проведена имплантация электрокардиостимулятора. Основная группа пациентов ($n = 40$) наблюдалась дистанционно с помощью системы удаленного мониторинга CareLink Network (Medtronic, США). Передачу информации проводили каждый месяц в течение года после имплантации. Группа сравнения ($n = 55$) проходила очное обследование в клинике. Состояние и КЖ пациентов обеих групп оценивали до операции, на 5-й день при выписке из стационара, через 1 мес и 1 год с использованием опросника Aquarel (Assessment of quality of life and related events, Оценка КЖ и связанных событий).

Результаты. В основной группе КЖ было статистически значимо выше на всех этапах исследования по сравнению с исходным уровнем по показателям «Общий уровень жизни», «Аритмия», «Дискомфорт за грудиной» и «Одышка/утомляемость», по показателю «Когнитивные функции» только через месяц и год. У пациентов основной группы прирост КЖ на всех этапах более выражен, чем у пациентов группы сравнения. При анализе зависимости общего КЖ от всех выявленных аритмий на всех этапах исследования статистически значимых отличий не выявлено как в общей когорте пациентов ($p = 0,776; 0,380; 0,481; 0,067$ соответственно), так и отдельно в основной группе ($p = 0,456; 0,264; 0,128; 0,214$ соответственно). У пациентов основной группы с сахарным диабетом и постинфарктным кардиосклерозом наблюдалось статистически значимое улучшение КЖ только через 1 год ($p = 0,005$ и $0,012$ соответственно) в отличие от группы сравнения; у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения таких отличий не выявлено. Наличие зарегистрированных с помощью электрокардиостимулятора пароксизмов тахикардий (эпизодов высокой частоты предсердного ритма, фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, желудочковой тахикардии), выявленных и верифицированных врачом в ходе рутинного клинического анализа, на КЖ пациентов обеих групп негативного влияния не оказывало. Однако у пациентов основной группы с эпизодами высокой частоты предсердного ритма через месяц наблюдалось ухудшение КЖ, а в группе сравнения подобные изменения фиксировались через 5 дней после операции при наличии трепетания предсердий.

Заключение. Проведенное исследование показало улучшение КЖ пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов. Особенно заметный прирост КЖ наблюдался в основной группе, где изменения фиксировались на всех этапах наблюдения по показателям «Общий», «Аритмия», «Дискомфорт за грудиной» и «Одышка/утомляемость». При этом в группе сравнения улучшение отмечалось только в раннем периоде (через 5 дней и спустя месяц) после операции. При дистанционном мониторинге у пациентов с сопутствующими заболеваниями (постинфарктный кардиосклероз и сахарный диабет) через год наблюдалось статистически значимое улучшение КЖ ($p < 0,05$), чего не было в группе сравнения.

Ключевые слова: электрокардиостимулятор, качество жизни, дистанционное наблюдение, удаленная телеметрия, выявление аритмий, эпизод высокой частоты предсердного ритма, фибрилляция предсердий, опросник Aquarel

Для цитирования: Пешков С.А., Поваров В.О. Качество жизни пожилых пациентов после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора при дистанционном и очном вариантах наблюдения. Клиницист 2025;19(4):63–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K747>

Quality of life of elderly patients after implantation of two-chamber pacemaker during remote and in-person monitoring

S.A. Peshkov¹, V.O. Povarov^{1,2}

¹Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary; 96 Stroykova St., Ryazan 390026, Russia;

²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Sergey Anatolyevich Peshkov sergeypeshkov87@yandex.ru

Aim. To compare of the quality of life (QoL) dynamics of elderly and senile patients after primary implantation of two-chamber pacemakers during remote monitoring and in-person control in the clinic.

Material and methods. This prospective study included 95 patients (50.5 % women) with mean age of 72.5 ± 7.9 years who underwent pacemaker implantation. The treatment group ($n = 40$) was monitored remotely using the CareLink Network (Medtronic, USA) system with data transmitted monthly for one year. The control group ($n = 55$) underwent in-person follow-ups. Condition and QoL of each group were assessed prior to surgery, on day 5 at discharge from the hospital, one month and one year after the surgery. The comparison groups are statistically comparable in terms of inclusion criteria, which allowed to perform accurate comparative statistical analysis. QoL was assessed using the Aquarel (Assessment of QoL and related events) questionnaire.

Results. In the treatment group, QoL significantly improved at all study stages compared to baseline in the domains of "General", "Arrhythmia", "Chest Discomfort" and "Shortness of Breath and Fatigue", while "Cognitive Functions" improved only after one month and one year. The treatment group showed more pronounced QoL increase (%) at all stages compared to the control group. Analysis of total QoL in relation to detected arrhythmias revealed no statistically significant differences at any stage, either overall ($p = 0.776$; 0.380 ; 0.481 ; 0.067) or in the treatment group alone ($p = 0.456$; 0.264 ; 0.128 ; 0.214). Patients in the remote monitoring group with diabetes mellitus and postinfarction cardiosclerosis showed statistically significant improvement in QoL only after 1 year ($p = 0.005$ and 0.012 , respectively), in contrast to the face-to-face control group. No such differences were observed in patients with acute cerebrovascular accidents. QoL in both groups was not negatively affected by pacemaker-registered paroxysmal tachycardia (episodes of high atrial rhythm, atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia) identified and verified by a doctor during routine clinical analysis. However, in the patients of the treatment group with episodes of high atrial rhythm, QoL decreased a month later while in the comparison group these changes were reported 5 days after the surgery in cases of atrial flutter.

Conclusion. The study showed an improvement in the QoL of elderly and senile patients after implantation of two-chamber pacemakers. A particularly noticeable increase in the QoL (in %) was observed in the treatment group, where changes were recorded at all stages of observation, for the indicators "Overall", "Arrhythmia", "Chest discomfort", and "Shortness of breath/fatigue". In the control group, improvements were observed only 5 days and 1 month after surgery. It was found that in patients of the main group with concomitant diseases (diabetes mellitus and postinfarction cardiosclerosis), a statistically significant improvement in the QoL was observed one year later ($p < 0.05$), which was not observed in the control group.

Keywords: pacemaker, quality of life, remote monitoring, remote telemetry, detection of arrhythmias, episodes of high atrial rate, atrial fibrillation, Aquarel questionnaire

For citation: Peshkov S.A., Povarov V.O. Quality of life of elderly patients after implantation of two-chamber pacemaker during remote and in-person monitoring. Klinitsist = The Clinician 2025;19(4):63–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K747>

Введение

Современная кардиология имеет множество узких специализаций и направлений, включая имплантацию новейших мини-устройств, таких как электрокардиостимуляторы (ЭКС), кардиовертеры-дефибрилляторы, устройств для лечения сердечной недостаточности, способных к беспроводной передаче данных. Внедрение современных технологий в виде удаленного наблюдения в реальную клиническую практику открывает новые возможности для оказания качественной медицинской помощи [1]. Инновационный комплексный подход, позволяющий дистанционно получать информацию о состоянии пациента и оперативно менять лечебную тактику, обеспечивает более точную

диагностику, своевременную коррекцию лечения и, как следствие, существенное улучшение качества медицинской помощи [2].

При всех достижениях современной медицины — развитии хирургических методов, внедрении стандартов медицинской помощи и повышении ее доступности — основополагающим принципом должен оставаться индивидуальный подход к пациенту. По данным некоторых исследований, оценка эффективности лечения может различаться в зависимости от того, кем она проводится, пациентом или врачом (оценка клинической эффективности) [3, 4]. Поэтому самооценка качества жизни (КЖ) пациентами может являться важным показателем, который необходимо

учитывать при планировании и внедрении новых подходов к лечению.

Анализ мировой литературы об оценке КЖ после имплантации постоянных ЭКС с помощью телеметрии показывает противоречивые результаты. Так, в исследованиях OEDIPE (2008 г., $n = 379$) и COMPAS (2011 г., $n = 538$) средние показатели физического, психологического и общего КЖ, оцененного с помощью опросника SF-36 (Short Form 36, «Короткая форма 36»), не различались между группами пациентов, наблюдавшихся дистанционно и очно [5, 6]. В рандомизированном норвежском исследовании NORDLAND (2020 г., $n = 50$) с использованием опросника EQ5D-3L для оценки КЖ, связанного со здоровьем, также выявлено, что дистанционное наблюдение за пациентами не улучшает КЖ [7]. В других исследованиях, напротив, сообщалось о высокой удовлетворенности пациентов удаленной телеметрией и КЖ [8, 9]. При подготовке настоящей статьи авторами найдены данные российских источников об использовании различных опросников для оценки КЖ после имплантации сердечно-сосудистых устройств при очном наблюдении. Так, в исследовании Р.Е. Калинина и соавт. показано улучшение КЖ у пациентов с венозными тромбозами, а в работе И.Б. Лукина и соавт. установлено, что уровень тревожности у возрастных пациентов с ЭКС влияет на КЖ [10, 11]. Однако анализ доступных российских данных не выявил публикаций, посвященных сравнительной оценке КЖ с использованием дистанционного мониторинга у пациентов российской популяции с имплантированными ЭКС. В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по ведению пациентов с брадиаритмиями и нарушениями проводимости начиная с 2020 г., также как и в опубликованных рекомендациях 2025 г.¹, указана возможность использования дистанционного мониторинга [12]. Однако уровень удовлетворенности пациентов и эффективности такого мониторинга в отдаленном периоде наблюдения остается неизученным.

Цель исследования — сравнить динамику КЖ пациентов старшей возрастной группы после первичной имплантации двухкамерного ЭКС при дистанционном и очном вариантах наблюдения.

Материал и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование, которое включило 95 пациентов обоих полов после успешной первичной имплантации двухкамерного ЭКС на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Рязанского областного клинического кар-

диологического диспансера. Показаниями к имплантации ЭКС являлись атриовентрикулярные блокады II–III степеней, синдром слабости синусового узла с клиническими проявлениями брадикардии.

Критериями включения были возраст 60 лет и старше, возможность пациентов или лиц, ухаживающих за ними, понимать инструкции для дистанционной передачи данных и готовность выполнять их, отсутствие в анамнезе тахиаритмий.

Критериями невключения стали наличие у больных тяжелых и декомпенсированных соматических, онкологических и психических заболеваний, выраженных когнитивных нарушений.

Критериями исключения являлись отказ пациента от продолжения участия в исследовании, отказ от анкетирования и наблюдения в клинике или переезд в другой регион.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол №9 от 11.03.2024) Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты подтвердили свое согласие на участие в исследовании, подписав форму «Информированное согласие».

Сравнивали 2 группы пациентов: наблюдавшихся дистанционно ($n = 40$) — основная группа, проходивших очное обследование в клинике ($n = 55$) — группа сравнения.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, нозологическим формам, клинко-демографическим характеристикам, показаниям к операции (табл. 1).

Пациентам основной группы выдавали монитор для дистанционной передачи данных CareLink Network (Medtronic, США) и проводили инструктаж по работе с ним. Передаваемая информация включала данные периодической внутрисердечной электрограммы, уровень и вид выявленной аритмии, процент стимуляции предсердий и желудочков, ориентировочный срок службы ЭКС, пороги стимуляции по обоим каналам.

Пациентов группы сравнения наблюдали очно в клинике до операции, через 5 дней и 1 мес после имплантации и далее однократно через 1 год согласно российским клиническим рекомендациям [12]. Дальнейшему анализу статистической информации из памяти имплантированного ЭКС в этой группе пациентов подвергались клинические и технические данные, идентичные получаемым дистанционно из ЭКС участников основной группы. Всем пациентам, участвовавшим в исследовании, при выписке из стационара на 5-й день после имплантации проводили проверку функции ЭКС и программирование параметров в индивидуальном порядке.

¹Клинические рекомендации. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Российское кардиологическое общество. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/KP%20Брадиаритмии%20и%20нарушения%20проводимости_2025_заш.pdf

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, $n = 95$ Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients included in the study, $n = 95$

Характеристика Characteristic	Основная группа ($n = 40$) Treatment group ($n = 40$)	Группа сравнения ($n = 55$) Comparison group ($n = 55$)	p
Средний возраст $\pm \sigma$, лет Mean age $\pm \sigma$, years	73,20 $\pm$ 6,89	72,02 $\pm$ 8,53	0,472
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	18 (45,0) 22 (55,0)	29 (52,7) 26 (47,3)	0,457
Медиана индекса массы тела (межквартильный размах), кг/м ² Body mass index median (interquartile range), kg/m ²	28,06 (25,77–30,84)	27,04 (24,33–29,91)	0,187
Медиана площади поверхности тела (межквартильный размах), м ² Body surface area median (interquartile range), m ²	1,95 (1,83–2,06)	1,96 (1,85–2,00)	0,818
Основное заболевание, n (%): Underlying disease, n (%): атриовентрикулярная блокада atrioventricular blockade синдром слабости синусового узла sinus node weakness syndrome	24 (60,0) 16 (40,0)	39 (70,9) 16 (29,1)	0,267
Сопутствующее заболевание, n (%): Concomitant disease, n (%): ишемическая болезнь сердца coronary heart disease гипертоническая болезнь hypertension стенокардия напряжения stress-induced angina pectoris инфаркт миокарда в анамнезе history of myocardial infarction	39 (97,5) 40 (100,0) 4 (10,0) 6 (15,0)	53 (96,4) 52 (94,5) 11 (20,0) 10 (18,2)	1 0,261 0,257 0,785
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, n (%): Chronic heart failure functional class per the NYHA classification, n (%): I II III IV	2 (5,0) 14 (35,0) 23 (57,5) 0	9 (16,4) 20 (36,4) 26 (47,3) 0	0,218
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%) History of acute cerebrovascular accident, n (%)	3 (7,5)	2 (3,6)	0,647
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	11 (27,5)	9 (16,4)	0,189
Коронавирусная инфекция в анамнезе, n (%) History of coronavirus infection, n (%)	0	2 (3,6)	0,507

Примечание. NYHA (New York Heart Association) — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация. Сравнение групп проводили с использованием U -критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 , точного критерия Фишера.

Note. NYHA — New York Heart Association. Comparison of groups was performed using the Mann–Whitney U -test and χ^2 test, the exact Fischer criterion.

В процессе анализа внутрисердечной электрограммы определяли вид аритмий, исключали ложноположительные результаты, связанные с гипердетек-

цией зубца Т и другими причинами. Запрограммированная частота предсердного ритма для распознавания предсердных тахиаритмий составляла 175 уд/мин.

К эпизодам высокой частоты предсердного ритма относили:

- синусовую тахикардию;
- фибрилляцию предсердий (ФП);
- трепетание предсердий (ТП);
- наджелудочковую тахикардию;
- частую наджелудочковую экстрасистолию.

ФП определяли в случае наличия нерегулярных, хаотичных предсердных сокращений, следующих с высокой частотой (>350 уд/мин), и нерегулярных желудочковых сокращений. ТП определяли при наличии регулярных предсердных сокращений с частотой 240–340 уд/мин. К желудочковой тахикардии относили эпизоды, в которых частота желудочковых сокращений была больше частоты предсердных сокращений.

При работе с пациентами обеих групп определяли наличие или отсутствие субъективных симптомов (ощущений перебоев в работе сердца и тахикардии). Это позволило при последующем анализе данных дополнительно отследить подгруппы пациентов с различными типами выявленных тахикардий в зависимости от наличия симптомов.

В случае возникновения критических проблем с системой кардиостимуляции был предусмотрен вызов пациента к врачу. К таким потенциально опасным проблемам системы кардиостимуляции относили распознанные признаки дислокации и переломов электродов, сопровождаемые клиническими проявлениями брадикардии. В нашем исследовании таких случаев не зарегистрировано.

Пациенты, включенные в исследование, заполняли опросник Aquarel (Assessment of quality of life and related events, Оценка качества жизни и связанных событий), который содержит 24 вопроса, сгруппированных по 4 категориям: «Аритмия», «Дискомфорт в груди», «Одышка/утомляемость» и «Когнитивные функции» [13]. Каждый вопрос описывает конкретный симптом заболевания, а пациенту предлагается выбрать 1 из 5 вариантов ответов, отражающих интенсивность данного симптома от полного отсутствия до максимальной выраженности. Ответы оценивали по 5-балльной шкале Лайкерта (где 0 – отсутствие симптомов, 5 – очень сильно выраженные симптомы), после чего с использованием специальных синтаксических конструкций для программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Статистический пакет для социальных наук) они преобразовывались в показатели КЖ, варьирующие от 0 до 100 баллов, где 100 соответствует наилучшему КЖ. Можно определять КЖ как по отдельным категориям, так и суммарно по всему опроснику. Оценку КЖ пациентов проводили до операции, на 5-й день при выписке пациента из стационара, через 1 мес после операции и через 1 год. Врач заполнял опросник на основании ответов пациентов основной группы в рамках телефонного звонка.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.6.1 (ООО «Статтех», РФ). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых ≤ 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более > 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы и межквартильного размаха. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. При сравнении 3 и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Статистически значимое улучшение КЖ после имплантации ЭКС на 5-й день, через 1 мес и 1 год наблюдалось у всех пациентов ($p < 0,001$). При сравнении КЖ на разных этапах выяснилось, что максимальное улучшение самочувствия (максимальное количество баллов) отмечалось через 1 мес. В табл. 2 приведена динамика показателей КЖ по шкале Aquarel в зависимости от этапа исследования (анализ зависимых групп проводили с использованием критерия Фридмана с апостериорными сравнениями).

На этапе включения в исследование основная и группа сравнения различались между собой по всем показателям КЖ, кроме категории «Когнитивные функции» ($p = 0,201$), у пациентов основной группы исходные показатели были лучше (табл. 3, сравнение зависимых групп проводили с использованием критерия Фридмана, независимых групп – U-критерия Манна–Уитни). В связи с этим проведена оценка прироста/убыли показателей относительно исходных значений. Выявлено, что у пациентов основной группы прирост КЖ в процентах на всех этапах исследования был больше, чем у пациентов, наблюдавшихся очно (табл. 4, сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни).

Анализ гендерных различий показал, что уровни КЖ по общему количеству баллов у женщин в группе очного наблюдения были статистически значимо ниже, чем у мужчин до операции ($p < 0,001$), через 5 дней ($p = 0,042$) и через год ($p = 0,022$) после операции. Через месяц наблюдения не получено статистически значимых различий в КЖ участников исследуемых групп. При анализе КЖ женщин основной группы улучшение отмечалось на всех этапах исследования ($p < 0,001$).

При анализе влияния сопутствующих заболеваний на КЖ выявлены статистически значимые различия

Таблица 2. Показатели качества жизни (КЖ) у исследуемых пациентов по данным опросника Aquarel

Table 2. Quality of life (QoL) indicators in the studied patients according to the Aquarel questionnaire

Категория опросника Questionnaire category	Оценка КЖ, медиана (межквартильный размах), баллы Assessment of quality of life, median (interquartile range), scores				p
	V0	V1	V2	V3	
Общий General	66 (49,5–80,0)	75 (65–86)	79 (66,5–89,0)	75 (69,5–84,0)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 0,819 V1/V3 1 V2/V3 0,775
Аритмия Arrhythmia	65 (55–75)	75 (65–85)	80 (67,5–90,0)	75 (65–90)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 0,17 V1/V3 1 V2/V3 1
Дискомфорт за грудиной Discomfort behind the sternum	72 (54,5–91,0)	84 (69,0–95,5)	88 (70,5–97,0)	84,0 (75–94)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 1 V1/V3 1 V2/V3 0,96
Одышка/утомляемость Shortness of breath/fatigue	61 (39–79)	71 (54,0–87,5)	79 (55,5–89,0)	75 (57–86)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 1 V1/V3 1 V2/V3 0,433
Когнитивные функции Cognitive functions	63 (50–75)	69 (50–81)	75 (63–88)	69 (56–88)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 0,137 V1/V3 1 V2/V3 0,584

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: V0 – оценка КЖ до операции; V1 – оценка КЖ через 5 дней после имплантации электрокардиостимулятора; V2 – оценка КЖ через месяц после имплантации электрокардиостимулятора; V3 – оценка КЖ через 1 год после имплантации электрокардиостимулятора.

Note: Here and in Tables 3 and 4: V0 – assessment of QoL before surgery; V1 – assessment of QoL 5 days after implantation of the pacemaker; V2 – assessment of QoL 1 month after implantation pacemaker; V3 – assessment of QoL 1 year after implantation of a pacemaker.

по общему количеству баллов Aquarel между группами испытуемых:

- у пациентов группы сравнения с сахарным диабетом (СД) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) не наблюдалось статистически значимого улучшения КЖ через 1 год ($p > 0,05$);
- у пациентов основной группы с СД и ПИКС КЖ статистически значимо улучшалось только через 1 год ($p = 0,005$ и $0,012$ соответственно);
- у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения таких отличий не выявлено.

Подгруппы пациентов с сопутствующими заболеваниями статистически значимо не различались между собой. Не было значимых различий между группами пациентов и в выявлении аритмии. Подробные данные представлены в табл. 5. Эпизоды высокой частоты предсердного ритма зарегистрированы у 15 пациентов основной группы и у 25 пациентов группы сравнения.

В нашем исследовании КЖ пациентов не зависело от всех выявленных и зарегистрированных ЭКС аритмий, включая эпизоды высокой частоты предсердного ритма (пароксизмы наджелудочковой тахикардии, ФП

Таблица 3. Динамика и межгрупповые различия качества жизни пациентов по шкале Aquarel

Table 3. Dynamics and intergroup differences in the quality of life according to the Aquarel scale in the main and control groups

Категория опросника Questionnaire category	Группа Group	Оценка качества жизни, медиана (межквартильный размах), баллы Assessment of quality of life, median (interquartile range), scores				p
		V0	V1	V2	V3	
Общий General	Основная Treatment	51,5 (43,8–72,0)	70 (56,3–82,0)	71 (56,3–82,5)	75,5 (69,8–92,0)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 1 V1/V3 <0,001 V2/V3 0,001
	Сравнения Comparison	74 (55,5–81,5)	81 (69–86)	83 (74–89)	75 (69,0–81,5)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 0,838 V1/V2 0,625 V1/V3 0,002 V2/V3 <0,001
	p	<0,001	0,008	0,002	0,338	
Аритмия Arrhythmia	Основная Treatment	60 (45,0–71,3)	75 (60–90)	77,5 (60–90)	82,5 (70–95)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 1 V1/V3 <0,001 V2/V3 0,022
	Сравнения Comparison	70 (60–75)	75 (65–80)	80 (75–90)	75 (65,0–82,5)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 0,579 V1/V2 0,302 V1/V3 0,132 V2/V3 <0,001
	p	0,018	0,982	0,294	0,026	
Дискомфорт за грудиной Discomfort behind the sternum	Основная Treatment	57,5 (46,3–81,0)	73,5 (56–91)	73,5 (56,0–91,8)	82,5 (75–100)	<0,001 V0/V1 0,005 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 1 V1/V3 0,001 V2/V3 0,007
	Сравнения Comparison	84 (59–94)	91 (78–97)	94 (81–97)	84 (76,5–91,0)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 1 V1/V2 1 V1/V3 0,001 V2/V3 <0,001
	p	0,002	<0,001	<0,001	0,658	
Одышка/утомляемость Shortness of breath/fatigue	Основная Treatment	44,5 (29–64)	62,5 (39–71)	61 (39,0–79,8)	71 (57–89)	<0,001 V0/V1 0,006 V0/V2 0,002 V0/V3 <0,001 V1/V2 1 V1/V3 0,011 V2/V3 0,034

Окончание табл. 3

End of table 3

Категория опросника Questionnaire category	Группа Group	Оценка качества жизни, медиана (межквартильный размах), баллы Assessment of quality of life, median (interquartile range), scores				p
		V0	V1	V2	V3	
Одышка/утомляемость Shortness of breath/fatigue	Сравнения Comparison	64 (50–84)	75 (61–93)	79 (68–93)	75 (62,5–82,0)	<0,001 V0/V1 <0,001 V0/V2 <0,001 V0/V3 1 V1/V2 1 V1/V3 0,001 V2/V3 <0,001
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,886	
Когнитивные функции Cognitive functions	Основная Treatment	56 (38,0–76,5)	63 (42,5–88,0)	69 (50,0–89,5)	75 (63–94)	<0,001 V0/V1 0,495 V0/V2 <0,001 V0/V3 <0,001 V1/V2 1 V1/V3 0,004 V2/V3 0,203
	Сравнения Comparison	63 (50–75)	69 (56–81)	75 (63–88)	63 (56–81)	<0,001 V0/V1 0,024 V0/V2 <0,001 V0/V3 1 V1/V2 0,358 V1/V3 0,212 V2/V3 <0,001
	p	0,201	0,354	0,404	0,049	

и ТП), а также эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ). Также не установлена связь выявления аритмий и ухудшения КЖ в субшкале «Аритмия».

Пароксизмы ТП не зарегистрированы у пациентов основной группы, в отличие от группы сравнения, в которой наблюдалось 3 таких случая:

- у 1-й пациентки пароксизм атипичного ТП со средней частотой желудочковых сокращений 116 уд/мин возник на 5-е сутки после имплантации ЭКС, длился >24 ч и был симптомным;
- у 2-й пациентки симптомный пароксизм ТП возник на 75-й день после имплантации ЭКС;
- у 3-го пациента пароксизм ТП был бессимптомным, длительностью 8 мин, возник на 250-й день после операции.

В основной группе выявлено 3 пароксизма ФП с тахисистолическими частотами (2 из них были бессимптомными):

- у 1-го пациента пароксизм ФП продолжительностью 6 мин возник на 62-й день после имплантации ЭКС;
- у 2-го пациента пароксизм ФП зарегистрирован на 100-й день после имплантации ЭКС и продолжался 1 ч 57 мин;

- у 3-го пациента пароксизм ФП был симптомным, возник на 105-й день после операции, имел среднюю частоту сокращений желудочков 124 уд/мин, продолжался >24 ч.

В группе сравнения у 2 из 10 пациентов пароксизмы ФП были симптомными, а длительность эпизодов составляла от 30 с до 48 ч.

ЖТ зарегистрирована у 11 пациентов основной группы и 11 пациентов группы сравнения. Все эпизоды ЖТ (от 5 до 32 желудочковых комплексов) с частотой 150–200 уд/мин длились не более 30 с и не сопровождались симптомами аритмий, что целенаправленно выяснялось в процессе очной проверки ЭКС пациентов группы сравнения или по телефону при опросе пациентов основной группы.

При анализе общего КЖ пациентов с выявленной ФП (в группе сравнения 3 бессимптомных эпизода, в основной – 10, из них 3 симптомных) ни на одном этапе исследования статистически значимых различий не найдено ($p = 0,214; 0,401; 0,138; 0,862$ соответственно).

Проведен анализ зависимости общего КЖ от всех видов выявленных аритмий. Статистически значимых различий ни на одном этапе исследования не выявлено

Таблица 4. Прирост качества жизни пациентов по шкале Aquarel

Table 4. Increase in the quality of life of patients according to the Aquarel scale

Показатель, медиана (межквартильный размах), баллы Indicator, median (interquartile range,) scores	Группа Group	Оценка качества жизни, медиана (межквартильный размах), баллы Assessment of quality of life, median (interquartile range), scores		
		V0/V1	V0/V2	V0/V3
Общий General	Основная Treatment	+18,9 (+5,8...+35)	+16,7 (+7...+41,3)	+43,2 (+13,1...+55,7)
	Сравнения Comparison	+6,3 (+3,4...+16,2)	+10,4 (+4...+32,5)	+2,2 (−7,7...+28,6)
	<i>p</i>	0,018	0,099	<0,001
Аритмия Arrhythmia	Основная Treatment	+16,8 (+6,7...+54,3)	+20,7 (+8,7...+54,3)	+33,3 (+17,2...+56,4)
	Сравнения Comparison	+7,1 (0...+13)	+13,3 (+6,7...+25)	0 (−10,9...+25,8)
	<i>p</i>	0,004	0,057	<0,001
Дискомфорт за грудиной Discomfort behind the sternum	Основная Treatment	+12,4 (+3,9...+29,5)	+14 (+4,2...+38,8)	+41,9 (+12,2...+69,1)
	Сравнения Comparison	+3,7 (+3,2...+14)	+5,6 (+3,3...+34,9)	0 (−8,4...+22,2)
	<i>p</i>	0,088	0,163	<0,001
Одышка/утомляемость Shortness of breath/fatigue	Основная Treatment	+24,4 (+7,1...+55,5)	+26,4 (+5,1...+57,1)	+50,8 (+16...+107,7)
	Сравнения Comparison	+7,7 (+3,9...+18,2)	+8,3 (+3,9...+34,2)	0 (−7,7...+28,9)
	<i>p</i>	0,013	0,055	<0,001
Когнитивные функции Cognitive functions	Основная Treatment	+11,1 (0...+33,3)	+18,2 (0...+43,7)	+27,3 (+6,7...+64,6)
	Сравнения Comparison	+8,3 (0...+16,7)	+11,1 (+7,4...+25)	0 (−10...+14,8)
	<i>p</i>	0,172	0,509	<0,001

как в общей когорте пациентов ($p = 0,776; 0,380; 0,481; 0,067$ соответственно), так и отдельно в основной группе ($p = 0,456; 0,264; 0,128; 0,214$ соответственно). При углубленном анализе субшкалы «Аритмия» опросника Aquarel статистически значимые различия между пациентами с симптомными и бессимптомными тахикардиями через 1 мес и 1 год не выявлены. У пациентов с зарегистрированными ЖТ значимые различия общего балла КЖ ни на одном этапе исследования также не отмечены ($p = 0,272; 0,882; 0,963; 0,825$ соответственно).

При анализе влияния конкретных видов тахикардий на КЖ установлено, что наличие ТП ассоциировалось с ухудшением показателей по шкале «Аритмия» у пациентов группы сравнения на 5-е сутки после операции ($p = 0,022$). У пациентов основной группы с эпизодами высокой частоты предсердного ритма через 1 мес после операции КЖ значительно ухудшалось ($p = 0,049$).

Обсуждение

В проведенном исследовании КЖ пациентов основной группы оказалось выше, чем в группе сравнения. Прирост КЖ за период наблюдения также был выше у пациентов основной группы. Полученные данные сопоставимы с результатами зарубежных авторов, в частности итальянские исследователи с помощью опросников Aquarel и EuroQoL-5D установили, что КЖ выше у пациентов, наблюдающихся дистанционно [14].

После имплантации ЭКС КЖ пациентов основной группы повышалось на всех этапах относительно дооперационного, в группе сравнения — только через 5 дней и 1 мес. У пациентов, находившихся под дистанционным наблюдением, сохранялся высокий показатель КЖ через год после операции, тогда как у пациентов группы сравнения он стремился к исходному уровню. При наблюдении за 881 пациентом в исследовании E. O. Udo и соавт. получены схожие

Таблица 5. Выявленные аритмии в группах исследования

Table 5. Detected arrhythmias in the study groups

Вид аритмии Arrhythmia type	Основная группа (n = 40), n (%) Treatment group (n = 40), n (%)	Группа сравнения (n = 55), n (%) Comparison group (n = 55), n (%)	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	ОР (95 % ДИ) RR (95 % CI)	p
Высокая частота предсердного ритма Episodes of high atrial rate	15 (37,5)	25 (45,5)	0,72 (0,313–1,654)	0,825 (0,503–1,352)	0,438
Предсердная тахикардия Atrial tachycardia	11 (27,5)	8 (14,5)	1,517 (0,582–3,956)	1,259 (0,76–2,084)	0,119
Трепетание предсердий Atrial flutter	0	3 (5,5)	—	—	0,261
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	3 (7,5)	10 (18,2)	0,365 (0,094–1,424)	0,511 (0,184–1,419)	0,135
Желудочковая тахикардия Ventricular tachycardia	11 (27,5)	11 (20)	1,517 (0,582–3,956)	1,259 (0,76–2,084)	0,392

Примечание. ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал. Сравнение групп проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Note. OR — odds ratio; RR — relative risk; CI — confidence interval. Comparison of groups was performed using the χ^2 test and the exact Fischer criterion.

результаты: КЖ улучшалось сразу после операции, далее отмечалось его снижение [15].

Мы предполагаем, что улучшение КЖ в первое время (5 дней и 1 мес) после операции, отмеченное в обеих группах, может быть связано не только с гемодинамическими эффектами имплантации ЭКС, но и с положительными психологическим и эмоциональным факторами. Возвращение пациента из условий стационара с его регламентированным режимом и ограниченной двигательной активностью в привычную домашнюю обстановку несомненно способствует росту субъективного ощущения благополучия. Кроме того, сама операция, будучи малоинвазивной и жизне-спасающей, вызывает первоначальный эмоциональный подъем и чувство защищенности. Однако со временем (через год) этот эффект закономерно снижается, пациент привыкает к наличию ЭКС, а на первый план в оценке КЖ вновь выходят фоновые социально-бытовые проблемы и течение сопутствующих заболеваний, что, по-видимому, и объясняет тенденцию к снижению показателей КЖ в группе сравнения к концу исследования.

В литературе имеются данные о различиях в психологическом состоянии мужчин и женщин после имплантации ЭКС. Наиболее часто для оценки используется опросник SF-36 [4, 5]. В проанализированных нами источниках найдены сведения об оценке КЖ с помощью опросника Aquarel после имплантации ЭКС. Так, в работе G. Millogo и соавт. показано, что у женщин КЖ после имплантации ЭКС более низкое, чем у мужчин [16]. Р.Е. Калинин и соавт. отмечают, что КЖ женщин до операции также хуже [10].

Аналогично и в нашей работе выявлено, что общая оценка КЖ по шкале Aquarel у женщин хуже, чем у мужчин до операции и через 1 год.

С учетом среднего возраста пациенток (72–73 года) полученные нами данные позволяют предположить, что на оценку КЖ пожилыми женщинами значительное влияние оказывают не только кардиологические, но и психосоциальные факторы. К ним можно отнести сужение круга общения, чувство одиночества, повышенную бытовую нагрузку, связанную с ведением домашнего хозяйства, а также общую социальную изоляцию, характерную для части пожилых женщин в РФ. В этом возрасте они часто более эмоциональны и менее физически активны, что в совокупности с перечисленными факторами может обуславливать более низкие субъективные оценки КЖ в сравнении с мужчинами.

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие об отсутствии влияния СД, ПИКС и острого нарушения мозгового кровообращения на КЖ пациентов основной группы в краткосрочном периоде (через 5 дней, 1 мес после операции). Однако у пациентов с СД и ПИКС выявлено статистически значимое улучшение КЖ через 1 год, а вот у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, значимый прирост КЖ в отдаленном периоде отсутствовал. Сравнительный анализ исходной медикаментозной терапии показал статистически сопоставимую частоту назначения основных групп лекарственных препаратов. В работе отслеживалось субъективное восприятие пациентами своего самочувствия.

Что касается роли дистанционного мониторинга, то, по нашему мнению, ключевым фактором субъективного

определения пациентом своего самочувствия является не столько частота непосредственного общения с врачом, сколько сама убежденность пациента в том, что он находится под постоянным пристальным наблюдением. Осознание того, что техническая система непрерывно отслеживает состояние ЭКС и может передать тревожный сигнал, создает у пациента чувство защищенности и контроля над своим заболеванием, что, вероятно, и вносит определенный позитивный вклад в субъективную оценку КЖ, особенно в отдаленном периоде.

В последние годы много внимания уделяется выявлению бессимптомных эпизодов высокой частоты предсердного ритма, которые связаны с увеличением риска тромбоэмболий [17, 18]. Отсутствие негативного влияния зарегистрированных аритмий на КЖ, по нашему мнению, может объясняться несколькими факторами. Во-первых, большинство определенных эпизодов (как ФП, так и ЖТ) были относительно короткими, протекали с невысокой частотой желудочкового ритма (например, ЖТ длительностью <30 с с частотой желудочковых сокращений 150–200 уд/мин) и, что важно, не сопровождалось клинически значимыми симптомами. Во-вторых, пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, которая, вероятно, обеспечивала адекватный контроль над частотой ритма во время пароксизмов тахикардий и стабильную гемодинамику, что и предотвращало выраженное негативное субъективное восприятие этих эпизодов.

Полученные нами данные позволили установить, что у пациентов на дистанционном наблюдении с зарегистрированными эпизодами высокой частоты предсердного ритма через 1 мес КЖ значительно ухудшалось ($p = 0,049$). Возможно, это говорит о необходимости более внимательного сбора жалоб пациента в рутинной клинической практике для выявления потенциально жизнеугрожающих аритмий и направления на внеочередную проверку имплантированного устройства для тщательного анализа внутрисердечной электро-

граммы и своевременной оценки имеющихся у пациента бессимптомных нарушений ритма.

Ограничения исследования

При оценке КЖ не использовались другие опросники, не подлежало оценке влияние пола, индекса коморбидности и других факторов. Также КЖ анализировалось по субъективным ответам пациентов, что может влиять на результаты исследования.

Закключение

Среди пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных ЭКС более выраженный прирост КЖ (в %), оцениваемого по кардинальным симптомам возобновления аритмии, боли, сердечной недостаточности, наблюдался в основной группе, причем на всех этапах контроля в течение 1 года. На КЖ всех пациентов не оказывало значимого негативного влияния наличие зарегистрированных с помощью ЭКС пароксизмов тахикардий, верифицированных врачом в ходе рутинного клинического анализа. В группе сравнения ухудшение КЖ фиксировалось только через 5 дней после операции и было ассоциировано с пароксизмами ТП. У пациентов основной группы ухудшение КЖ наблюдалось только через 1 мес и было ассоциировано с эпизодами высокой частоты предсердного ритма.

Так как у пациентов с сопутствующими ПИКС и/или СД при дистанционном мониторинге через 1 год наблюдения отмечалось значимое улучшение КЖ в отличие от больных группы сравнения ($p = 0,005$ и $0,012$ соответственно), можно предположить, что для коморбидных пациентов такой вид наблюдения является наиболее предпочтительным благодаря его меньшей энергозатратности (физическое посещение врача), психологическому комфорту и чувству надежности, которое создается у пациента, находящегося на непрерывном дистанционном мониторинге показателей работы сердца.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ferrick A.M., Raj S.R., Deneke T. et al. 2023 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on practical management of the remote device clinic. *Heare Rhythm* 2023;20(9):e92–144. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.03.1525
- Wah M. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy and permanent pacemakers: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2018;18(7):1–199. PMID: 30443279.
- Новик А.А. Современные стандарты определения качества жизни у больных лимфомами (резюме). *Клиническая онкогематология* 2008;1(3):88.
Novik A.A. Modern standards for determining the quality of life in patients with lymphomas (abstract). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2008;1(3):88. (In Russ.).
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: РАЕН, 2021. 664 с.
Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. Ed.: Yu.L. Shevchenko. Moscow: RAEN, 2021. 664 p. (In Russ.).
- Halimi F., Clémenty J., Attuel P. et al. Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. *Europace* 2008;10(12):1392–9. DOI: 10.1093/europace/eun250
- Mabo P., Victor F., Bazin P. et al. a randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J* 2012;33(9):1105–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr419

7. Lopez-Villegas A., Catalan-Matamoros D., Peiro S. et al. Cost-utility analysis of telemonitoring *versus* conventional hospital-based follow-up of patients with pacemakers. The NORDLAND randomized clinical trial. PLoS One 2020;15(1):1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0226188
8. Ricci R.P., Morichelli L., Quarta L. et al. Long-term patient acceptance of and satisfaction with implanted device remote monitoring. Europace 2010;12(5):674–9. DOI: 10.1093/europace/euq046
9. Lopez-Villegas A., Catalan-Matamoros D., Robles-Musso E. et al. Effectiveness of pacemaker tele-monitoring on quality of life, functional capacity, event detection and workload: the PONIENTE trial. Geriatr Gerontol Int 2016;16(11):1188–95. DOI: 10.1111/ggi.12612
10. Калинин П.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д. и др. Качество жизни пациентов с венозными тромбозами после имплантации электрокардиостимулятора. Флебология 2020;14(3):191–5. DOI: 10.17116/flebo202014031191
- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D. et al. Quality of life in patients with venous thromboembolism after pacemaker implantation. Flebologiya = Flebology 2020;14(3):191–5. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202014031191
11. Лукин И.Б., Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И. Оценка качества жизни по здоровью возрастных пациентов с брадиаритмиями и имплантируемым кардиостимулятором. Клиническая геронтология 2024;30(1–2):3–13. DOI: 10.26347/1607-2499202401-02003-013
- Lukin I.B., Evstifeeva E.A., Filipchenkova S.I. Assessment of the quality of life by health of elderly patients with bradyarrhythmias and an implantable pacemaker. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology 2024;30(1–2):3–13. (In Russ.). DOI: 10.26347/1607-2499202401-02003-013
12. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(4):203–45. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4448
- Revishvili A.Sh., Artyukhina E.A., Glezer M.G. et al. Bradyarrhythmias and conduction disturbances. Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2021;26(4):203–45. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4448
13. Stofmeel M.A.M., Post M.W., Kelder J.C. et al. Psychometric properties of Aquarel: a disease-specific quality of life questionnaire for pacemaker patients. J Clin Epidemiol 2001;54(2):157–65. DOI: 10.1016/s0895-4356(00)00275-4
14. Comoretto R.I., Facchin D., Ghidina M. et al. Remote control improves quality of life in elderly pacemaker patients *versus* standard ambulatory-based follow-up. J Eval Clin Pract 2017;23(4):681–9. DOI: 10.1111/jep.12691
15. Udo E.O., van Hemel N.M., Zuithoff N.P. et al. Long-term quality of life in patients with bradycardia pacemaker implantation. Int J Cardiol 2013;168(3):2159–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.253
16. Millogo G., Kologo J.K., Coulilaly C.H. et al. Evaluation of the quality-of-life of patients with pacemakers: experience of Burkina Faso about 120 patients paired with the collaboration of doctors from AUVERGNE. Ann Cardiol Angeiol 2021;70(5):308–11. DOI: 10.1016/j.ancard.2021.08.005
17. Van Gelder I.C., Healey J.S., Crijns H.J.G.M. et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. Eur Heart J 2017;38(17):1339–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx042
18. Healey J.S., Lopes R.D., Granger C.B. et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. N Engl J Med 2024;390(2):107–17. DOI: 10.1056/NEJMoa2310234

Вклад авторов

С.А. Пешков: статистический анализ данных, интерпретация и обобщение результатов исследования, написание текста, редактирование; В.О. Поваров: дизайн исследования, статистический анализ данных, обобщение результатов исследования.

Authors' contributions

S.A. Peshkov: statistical data analysis, interpretation and summary of research results, writing, editing; V.O. Povarov: study design, statistical data analysis, summary of research results.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Пешков / S.A. Peshkov: <https://orcid.org/0009-0002-9225-3533>

В.О. Поваров / V.O. Povarov: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (протокол № 9 от 11.03.2024).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 9 dated 11.03.2024).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.07.2025. Принята к публикации: 03.12.2025. Опубликовано онлайн: 17.03.2026.

Article submitted: 28.07.2025. Accepted for publication: 03.12.2025. Published online: 17.03.2026.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ САРКОИДОЗОМ И ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА

А.А. Мурадянц^{1,2}, А.В. Аксенова¹, Н.Г. Правдюк¹, А.А. Клименко¹, А.Ю. Черняева¹, А.Ш. Ахадова², В.А. Заргарян-Смурова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России»; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Контакты: Анаида Арсентьевна Мурадянц elitarsoft@list.ru

Цель работы – продемонстрировать междисциплинарный подход в ведении пациента с генерализованным саркоидозом, поражением сердца и развитием жизнеугрожающего осложнения – инфаркта мозга, что потребовало выбора активной лечебной тактики.

Материал и методы. Пациент А., 41 года, с дебютом саркоидоза с синдрома Лефгрена в возрасте 23 лет и развитием в течение последующих 3 лет клинически манифестного поражения сердца. Кардиосаркоидоз характеризовался сложными жизнеугрожающими нарушениями ритма, прогрессированием хронической сердечной недостаточности, инфарктоподобными изменениями на электрокардиограмме и при эхокардиографии, что потребовало проведения дифференциальной диагностики.

Результаты. Бесконтрольный прерывистый прием преднизолона, отсутствие регулярной базисной терапии саркоидоза, антиаритмической терапии во многом предопределили неблагоприятный ход событий, включая развитие ишемического инсульта в молодом возрасте. Развитие инфаркта мозга было обусловлено сочетанием нескольких причин – аритмией, впервые выявленным врожденным пороком сердца в виде открытого овального окна, гипергомоцистеинемией и носительством полиморфизма генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTR*).

Заключение. Многообразие клинических проявлений саркоидоза часто приводит к диагностическим затруднениям и ошибкам. Своевременная диагностика имеет решающее значение для начала терапии и улучшения прогноза. При отсутствии адекватной терапии заболевание прогрессирует и имеет неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: генерализованный саркоидоз, синдром Лефгрена, кардиосаркоидоз, нарушение ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, ишемический инсульт у молодых, наследственная тромбофилия, гипергомоцистеинемия, открытое овальное окно

Для цитирования: Мурадянц А.А., Аксенова А.В., Правдюк Н.Г. и др. Клиническое наблюдение пациента молодого возраста с генерализованным саркоидозом и поражением сердца. Клиницист 2025;19(4):75–86.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K758>

Clinical case of a young patient with generalized sarcoidosis and heart disease

A.A. Muradyants^{1,2}, A.V. Aksenova¹, N.G. Pravdyuk¹, A.A. Klimenko¹, A. Yu. Chernyaeva¹, A.Sh. Akhadova², V.A. Zargaryan-Smurova¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

²Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Anaida Arsenyevna Muradyants elitarsoft@list.ru

Aim. To demonstrate a multidisciplinary approach in management of a patient with generalized sarcoidosis, heart disease and a life-threatening complication in the form of cerebral infarction which required selection of treatment tactics.

Material and methods. Patient A., 41, presented with sarcoidosis and Löfgren's syndrome onset at the age of 23 and developed clinically manifested cardiac disease over the next three years. Cardiac sarcoidosis was characterized by complex life-threatening arrhythmias, progression of chronic heart failure, and infarction-like changes in electrocardiograms and echocardiograms necessitating differential diagnosis.

Results. Uncontrolled intermittent use of prednisolone, lack of regular standard therapy for sarcoidosis, and lack of antiarrhythmic therapy largely predetermined the unfavorable course of events, including development of an ischemic stroke at a young age. The development of the cerebral infarction was due to a combination of factors: arrhythmia, newly diagnosed congenital heart defect (patent foramen ovale), hyperhomocysteinemia, and the presence of polymorphisms in the folate cycle genes (*MTHFR*, *MTR*).

Conclusion. The diversity of clinical manifestations often leads to diagnostic difficulties and errors. In the absence of adequate therapy, the disease progresses and has an unfavorable prognosis. This article presents a clinical observation of a young patient with generalized sarcoidosis with progressive heart disease, hereditary thrombophilia, patent foramen ovale complicated by the development of a stroke.

Keywords: generalized sarcoidosis, Löfgren's syndrome, cardiac sarcoidosis, cardiac arrhythmias, chronic heart failure, ischemic stroke in young people, hereditary thrombophilia, hyperhomocysteinemia, patent foramen ovale

For citation: Muradyants A.A., Aksenova A.V., Pravdyuk N.G. et al. Clinical case of a young patient with generalized sarcoidosis and heart disease. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(4):75–86. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K758>

Введение

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в различных органах и тканях эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранул, активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли α^1 . Фенотипы саркоидоза зависят от локализации и особенностей течения, что находит отражение в многообразии его клинических проявлений. Выделяют следующие фенотипы:

- классический саркоидоз с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений;
- саркоидоз с преобладанием внелегочных поражений (кожи, органа зрения, селезенки, почек, опорно-двигательного аппарата, сердца, нейросаркоидоз и др.);
- генерализованный саркоидоз, при котором в процесс вовлекается сразу несколько систем с клинически значимым нарушением их структуры и/или функции.

Поражение сердца при саркоидозе (кардиосаркоидоз) относится к инфильтративным заболеваниям сердца (ИЗС) и возникает в результате гранулематозного воспаления миокарда, однако гранулемы могут располагаться и в других тканях сердца [1, 2]. Кардиосаркоидоз является одним из жизнеугрожающих проявлений заболевания и характеризуется определенной автономностью течения, которое не совпадает с фазами процесса в легких и внутригрудных лимфатических узлах.

За последние десятилетия предложено несколько определений ИЗС, но единой их систематики до сих пор не существует. В 2023 г. представлена новая классификация, которая названа по первым буквам слов, означающих рассматриваемые в ней параметры,

MORAL-STAGE (morpho-functional phenotype, organ involvement, risk of cardiac death, age of onset, localization of pathological process, stage, treatment, type of arrhythmias, genetic, etiology, морфофункциональный фенотип, пораженные органы, сердечно-сосудистый риск, возраст начала заболевания, локализация патологического процесса, стадия, лечение, тип аритмий, тип наследования, этиология) (табл. 1) [2, 3].

Кардиосаркоидоз может быть частью генерализованного процесса или возникать изолированно, при этом остается много нерешенных диагностических и терапевтических проблем при выборе оптимальной тактики ведения пациента. Естественное течение кардиосаркоидоза недостаточно изучено, клинические проявления могут варьировать от бессимптомного воспаления миокарда до атриовентрикулярной блокады высокой степени, желудочковой аритмии, сердечной недостаточности и/или внезапной сердечной смерти [4]. Распространенность кардиосаркоидоза, по различным данным, составляет 2–18 %, клинически манифестный кардиосаркоидоз встречается у 5 % больных, а бессимптомное поражение миокарда выявляют у 20 % пациентов с саркоидозом при проведении дополнительных исследований [4, 5]. Наибольшая распространенность кардиосаркоидоза наблюдается в японской популяции, хотя в целом саркоидоз встречается там не так часто [6].

Цель работы — продемонстрировать междисциплинарный подход в ведении пациента с генерализованным саркоидозом, поражением сердца и развитием жизнеугрожающего осложнения — инфаркта мозга, потребовавшего выбора активной лечебной тактики.

Клинический случай

Пациент А., 41 года, поступил в кардиологическое отделение Федерального центра мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства

¹Клинические рекомендации. Саркоидоз. 2025 г. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/736_2

(ФЦМН ФМБА) России с жалобами на эпизоды учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца, одышку при умеренной физической нагрузке, ощущение срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (КД).

Саркоидоз дебютировал у пациента в 23 года (2005 г.) с появления узловой эритемы, артритов голеностопных суставов, повышения температуры тела до 37,8 °С, двусторонней внутригрудной лимфаденопатии. Установлен диагноз «саркоидоз, острое течение, синдром Леффрена» (СЛ). Проводилась терапия α-токоферолом в дозе 200 мкг 2 раза в сутки в течение 6 мес с положительным эффектом. Спустя год от начала заболевания на коже

лица и туловища пациента стали появляться множественные папулезные высыпания. Выполнена биопсия участка измененной кожи, подтверждена саркоидная гранулема. Возобновлена терапия α-токоферолом, на фоне которой отмечалась регрессия сыпи. В 2008 г. у пациента впервые появились приступы перебоев в работе сердца и учащенного сердцебиения, сопровождавшихся выраженной одышкой при незначительной нагрузке и в покое, покраснение обоих глаз со снижением зрения, гепатоспленомегалия, повышение температуры тела до фебрильных значений. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены очаговые тени в субплевральных отделах легких с обеих сторон,

Таблица 1. Классификация MORAL-STAGE инфильтративных заболеваний сердца

Table 1. MORAL-STAGE System classification of infiltrative heart diseases

Признак классификации Characteristic	Возможные проявления признаков и их буквенные/цифровые коды Possible manifestations and their letter/number codes
М (morpho-functional phenotype) — морфофункциональные признаки или внешние клинические проявления M (morpho-functional phenotype) — morpho-functional signs or external clinical manifestations	D — дилатационная кардиомиопатия; H — гипертрофическая кардиомиопатия; R — рестриктивная кардиомиопатия; E — ранняя стадия без явного фенотипа; E (D) — ранняя диагностика дилатационной кардиомиопатии; E (H) — ранняя диагностика гипертрофической кардиомиопатии; NS — неспецифический вариант; 0 — без вовлечения сердца; NA — нет данных D — dilated cardiomyopathy; H — hypertrophic cardiomyopathy; R — restrictive cardiomyopathy; E — early stage without an obvious phenotype; E (D) — early diagnosis of dilated cardiomyopathy; E (H) — early diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy; NS — non-specific variant; 0 — no involvement of the heart; NA — no data
О (organ/system involvement) — пораженные органы/системы O (organ/system involvement) — What organs/systems are affected?	H — сердце (LV — левый желудочек, RV — правый желудочек, RLV — вовлечение обоих желудочков); A — органы слуха; C — кожа; E — глаза; G — желудочно-кишечный тракт; K — почки; Li — печень; Lu — легкие; M — скелетные мышцы; N — нервная система; S — скелет; 0 — без поражения органов и систем H — heart (LV — left ventricle, RV — right ventricle, RLV — involvement of both ventricles); A — hearing organs; C — skin; E — eyes; G — gastrointestinal tract; K — kidneys; Li — liver; Lu — lungs; M — skeletal muscles; N — nervous system; S — skeleton; 0 — no damage to organs and systems

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Признак классификации Characteristic	Возможные проявления признаков и их буквенные/цифровые коды Possible manifestations and their letter/number codes
R (risk of cardiac death) – сердечно-сосудистый риск R (risk of cardiac death) – cardiovascular mortality risk	SCD – 5-летний риск внезапной сердечной смерти по шкале HCM Risk-SCD, %; HF – 3-летний риск смертности для ХСН больных по шкале MAGGIC, % SCD – 5-year risk of sudden cardiac death according to the HCM Risk SCD scale, %; HF – 3-year risk of mortality for CHF patients according to the MAGGIC scale, %
A (age of onset; time on treatment) – возраст дебюта и время на патогенетической терапии A (age of onset; time on treatment) – age of clinical presentation, age of disease-specific therapy initiation	Указываются 2 цифры: 1-я – возраст дебюта заболевания, лет; 2-я – продолжительность патогенетической терапии, лет 2 numbers: 1 st – age of clinical presentation, years; 2 nd – age of disease-specific therapy initiation, years
L (localization of pathological process) – локализация патологического процесса вне или внутри клеток L (localization of pathological process) – localization of the pathological process outside or inside the cell	О – вне клеток; I – внутри клеток; OI – как вне, так и внутри клеток O – outside cells; I – inside cells; OI – outside and inside cells
S (stage) – стадия ИЗС и стадия сердечной недостаточности в сочетании с функциональным классом по шкале NYHA S (stage) – InHD stage and heart failure stage combined with NYHA functional class	Указываются 3 цифры: 1–3 – стадия ИЗС; I–III – стадия сердечной недостаточности; I–IV – функциональный класс по шкале NYHA 3 numbers: 1–3 – InHD stage; I–III – stage of heart failure; I–IV – NYHA functional class
T (treatment) – лечение T – treatment	0 – не лечился; S – симптоматическая терапия (лечение ХСН, аритмии); P – патогенетическая терапия 0 – no treatment; S – symptomatic therapy (treatment of CHF, arrhythmias); P – pathogenetic therapy
A (type of arrhythmias, conduction disturbance) – аритмии, нарушение проводимости A – type of arrhythmias, conduction disturbance	0 – нет аритмии; AF – фибрилляция предсердий; VT – желудочковая тахикардия; AF + VT – фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия; VF – фибрилляция желудочков; AVRT – атриовентрикулярная реципрокная тахикардия; LBBB – блокада левой ножки пучка Гиса 0 – no arrhythmia; AF – atrial fibrillation; VT – ventricular tachycardia; AF + VT – atrial fibrillation and ventricular tachycardia; VF – ventricular fibrillation; AVRT – atrioventricular reentrant tachycardia; LBBB – left bundle branch block
G (genetic) – тип наследования G (genetic) – inheritance type	AD – аутосомно-доминантное; AR – аутосомно-рецессивное; XL – X-сцепленное; M – материнской линии; 0 – нет данных; S – спорадическое; N – ненаследственное; U – неизвестное AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive; XL – X-linked; M – maternal line; 0 – no data; S – sporadic; N – non-hereditary; U – unknown

Окончание табл. 1
End of table 1

Признак классификации Characteristic	Возможные проявления признаков и их буквенные/цифровые коды Possible manifestations and their letter/number codes
E (etiology) – этиология E – etiology	G – генетическая; A – амилоидоз (AA – AA-амилоидоз, AL – AL-амилоидоз); S – саркоидоз; H – гемохроматоз; U – неизвестная, ненаследуемый амилоидоз; H-T – вторичный гемохроматоз при талласемии; O – оксалоз; W – болезнь Вильсона–Коновалова G – genetic; A – amyloidosis (AA – AA-amyloidosis, AL – AL-amyloidosis); S – sarcoidosis; H – hemochromatosis; U – unknown etiology; H-T – secondary hemochromatosis in thalassemia; O – oxalosis; W – Wilson–Konovalov disease

Примечание. HCM Risk-SCD (Hypertrophic Cardiomyopathy Risk – sudden cardiac death) – риск гипертрофической кардиомиопатии и внезапной сердечной смерти; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) – метаанализ глобальной группы по хронической сердечной недостаточности; ИЗС – инфильтративные заболевания сердца; NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Note. HCM Risk-SCD – Hypertrophic Cardiomyopathy Risk – Sudden Cardiac Death; CHF – chronic heart failure; MAGGIC – Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure; InHD – infiltrative heart disease; NYHA – New York Heart Association.

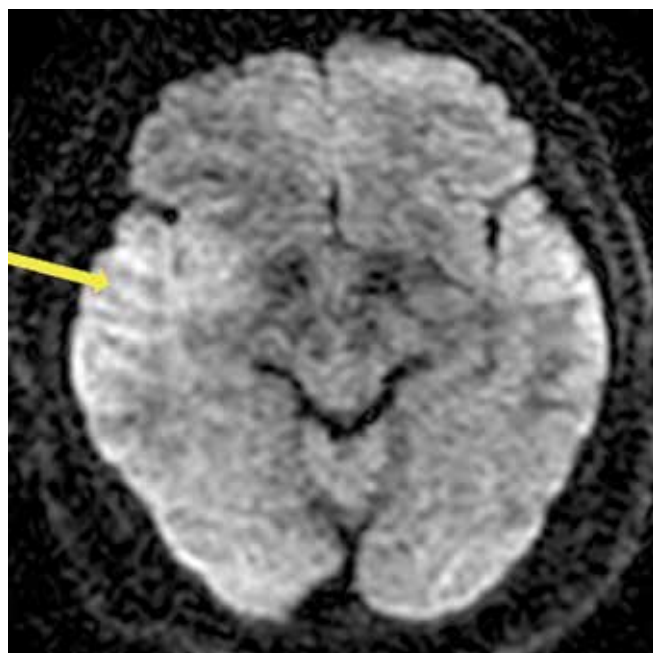


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Очаг острой ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии. На диффузионно-взвешенном изображении визуализируется очаг гиперинтенсивного сигнала (яркий участок, указан стрелкой) в правой височной доле с вовлечением корковых отделов и области базальных ядер. Острая фаза ишемического поражения (<7 сут от начала события)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain. A focus of acute ischemia in the territory of the right middle cerebral artery. On diffusion-weighted imaging, a hyperintense signal focus (bright area, arrow) is visualized in the right temporal lobe involving the cortical regions and the basal ganglia area (lenticular nucleus). Acute phase of ischemic injury (less than 7 days from symptom onset).

внутригрудная лимфаденопатия. Отмечено выраженное снижение диффузионной способности легких до 46 % от должной. Пациент консультирован офтальмологом, установлен диагноз «двусторонний увеит». По данным мониторингирования электрокардиограммы по Холтеру (ХМ ЭКГ) диагностированы нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной желудочковой тахикардии (ЖТ, 4Б класс по Лауну), желудочковой (ЖЭ, до 5355) и над-желудочковой экстрасистолы, в том числе различные виды аллоритмий, отрицательный зубец Т, эпизоды глубокой депрессии сегмента ST нижне-боковой локализации. При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) определены признаки гипокинеза боковой стенки левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) – 54 %. Для уточнения характера поражения миокарда проводилась перфузионная сцинтиграфия с ^{67}Ga , по результатам которой выявлены зоны накопления изотопа в миокарде, что позволило предположить наличие саркоидного (гранулематозного) процесса в сердце. Пациенту назначены преднизолон 40 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, соталол 160 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут. На фоне терапии отмечены регресс клинических проявлений саркоидоза, купирование нарушений ритма. Со слов пациента, состояние сохранялось стабильным до 2018 г., были отменены преднизолон и азатиоприн, к врачам не обращался. В дальнейшем пациент периодически самостоятельно возобновлял прием преднизолона при появлении клинической симптоматики (болей в суставах, лихорадки, перебоев в сердце).

В апреле 2023 г. внезапно развились слабость в левых конечностях, нарушение речи, диагностирован острый

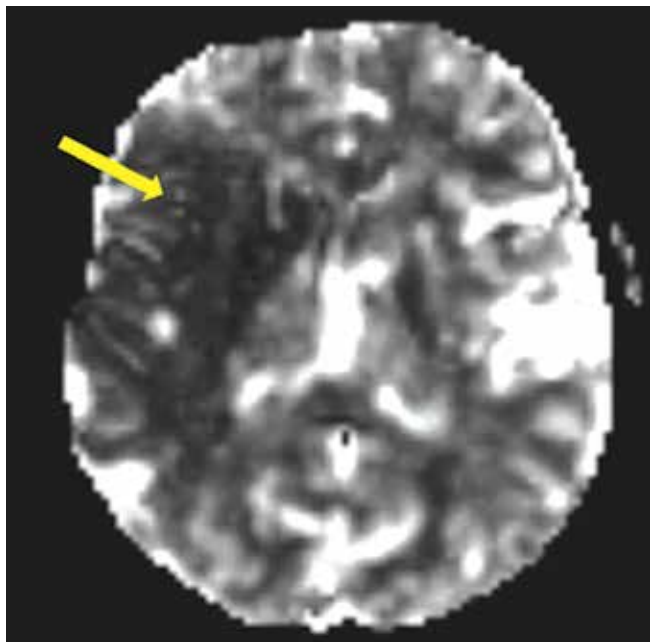


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Очаг острой ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии. На карте коэффициента диффузии в проекции правой височной доли и базальных ядер определяется зона пониженного сигнала (указана стрелкой), соответствующая области, где на диффузионно-взвешенном изображении наблюдалась гиперинтенсивность. Совпадение яркого сигнала на диффузионно-взвешенном изображении и темного на карте коэффициента диффузии подтверждает ограничение диффузии, что типично для острой ишемии. Острая стадия ишемического инсульта

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain. A focus of acute ischemia in the territory of the right middle cerebral artery. On the apparent diffusion coefficient map, a region of decreased signal intensity (arrow) is identified in the projection of the right temporal lobe and the lenticular nucleus, corresponding to the area of hyperintensity observed on diffusion-weighted imaging. The combination of hyperintense signal on diffusion-weighted imaging and hypointense signal on apparent diffusion coefficient confirms diffusion restriction, which is typical of acute ischemia. Acute stage of ischemic stroke

инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии (рис. 1–3).

Артериальная гипертензия не выявлена. Госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в ФЦМН ФМБА России, выполнена внутривенная системная тромболитическая терапия (фортеплазе) с положительным эффектом в виде снижения неврологического дефицита, нарастания силы в левых конечностях. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением гранулематозное поражение не выявлено. По результатам электрокардиографии: синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 58 уд/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца — умеренные нарушения реполяризации нижнебоковой области ЛЖ. По данным ХМ ЭКГ: брадикардия, 3 неустойчивых пароксизма ЖТ (максимально 4 с) с ЧСС 22–141 уд/мин, средней суточной ЧСС 53 уд/мин, минимальной ЧСС 34 уд/мин, максимальной ЧСС на фоне синусового ритма 94 уд/мин, наджелудочковая экстрасистолия (16), ЖЭ (5377) 3 морфологий

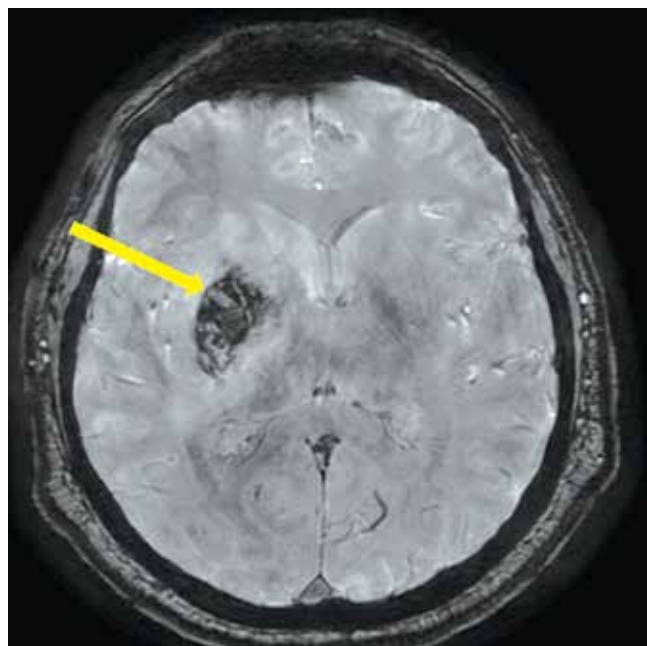


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга 16.04.2023. Очаг острой ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии. В правой височной области и области базальных ядер отмечается участок гипоинтенсивного сигнала (темный, указан стрелкой), что говорит об отложении продуктов крови — гемосидерина или дезоксигемоглобина. Это свидетельствует о геморрагической трансформации очага ишемии либо наличии постгеморрагических изменений. Подострая стадия (через несколько дней после ишемического события)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain dated April 16, 2023. A focus of acute ischemia in the territory of the right middle cerebral artery. In the right temporal region and the basal ganglia area, a hypointense (dark, arrow) signal area is observed, indicating deposition of blood products such as hemosiderin or deoxyhemoglobin. This finding suggests hemorrhagic transformation of the ischemic focus or the presence of post-hemorrhagic changes. Subacute stage (several days after the ischemic event)

(бигеминии, тригеминии, квадригеминии), эпизоды удлинения интервала QT. Трансторакальная ЭхоКГ: дилатация левых отделов сердца (объем левого предсердия 62 мл, индекс объема левого предсердия 32,8 мл/м² (норма — <34 мл/м²), толщина межжелудочковой перегородки — 11–12 мм, толщина задней стенки ЛЖ — 10–11 мм, интеграл линейной скорости — 16,1 см), диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа, зоны дискинеза боковой стенки в базальном и среднем сегментах ЛЖ, ФВ 48 %. По результатам чреспищеводной ЭхоКГ с пузырьковой пробой выявлены эхо-признаки открытого овального окна (в средней трети межпредсердной перегородки, туннельного типа до 0,8–1,0 мм) с минимальным лево-правым шунтированием (зафиксировано появление микропузырьков в правых камерах без признаков шунтирования в левые камеры) (рис. 4).

Компьютерная томография головного мозга с ангиографией: признаки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (левой внутренней сонной и левой позвоночной) без гемодинамически значимых стенозов (до 30 %), обе средние мозговые артерии проходимы, без признаков стенотических изменений. Дуплексное

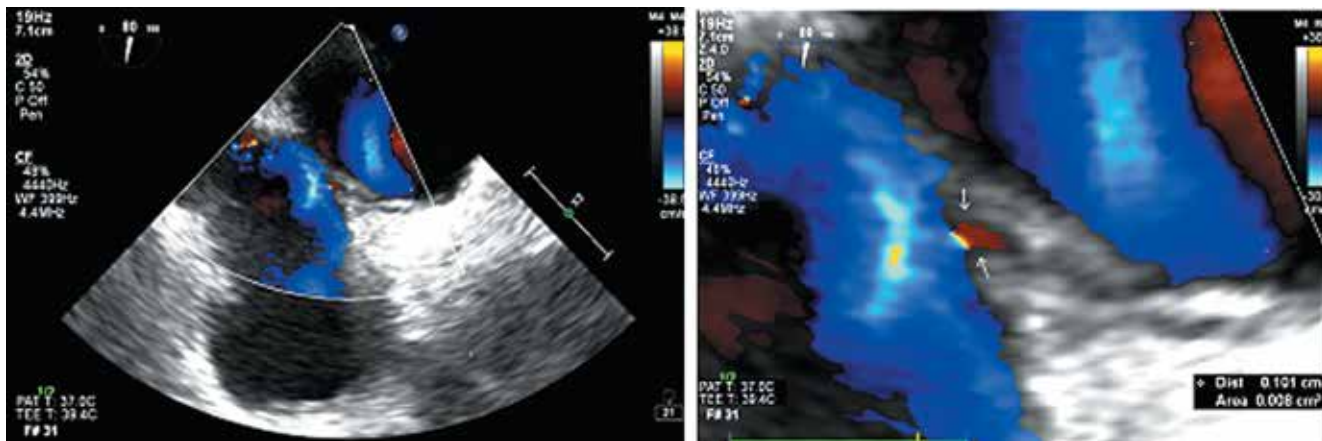


Рис. 4. Чреспищеводная эхокардиография от 08.04.2023 с пузырьковой пробой: признаков внутрисердечного тромбоза, включая ушко левого предсердия, не выявлено. Эхо-признаки открытого овального окна

Fig. 4. Transesophageal echocardiography dated April 8, 2023, with bubble test: no evidence of intracardiac thrombosis, including the left atrial appendage. Echocardiographic signs of a patent foramen ovale

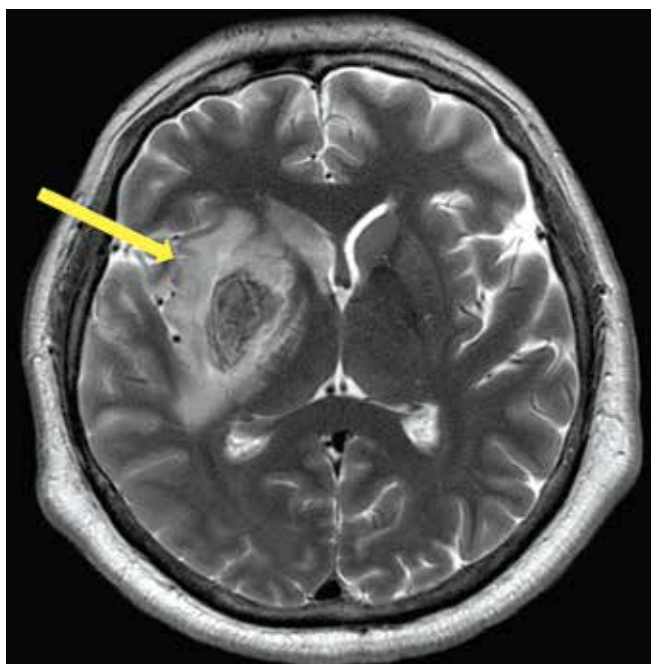


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга с гадолинием от 16.04.2023: стрелкой указан очаг острой ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the brain with gadolinium dated April 16, 2023: focus of acute ischemia in the territory of the right middle cerebral artery

сканирование брахиоцефальных артерий: гемодинамически значимые стенозы артерий не выявлены. При проведении МРТ головного мозга с контрастированием данных о наличии нейросаркоидоза не получено (рис. 5).

С учетом дебюта ишемического инсульта в молодом возрасте проведено обследование на тромбофилии, выявлены гетерозиготное носительство полиморфизма в генах низкого тромботического риска FGB (ген фибриногена β -цепи), ITGA2 (ген интегрина $\alpha 2$), SERPINE1 (ген ингибитора активатора плазминогена 1), MTHFR (ген

метилентетрагидрофолатредуктазы) и MTR (ген метионинсинтазы), а также повышенный уровень гомоцистеина (18 мкмоль/л). Исключены антифосфолипидный синдром (выполнен анализ на серонегативность по антифосфолипидным антителам, волчаночному антикоагулянту), системные заболевания соединительной ткани и васкулиты (определено содержание в крови антинуклеарного фактора, антител к цитоплазме нейтрофилов). По данным коронароангиографии коронарные артерии интактны. Сцинтиграфия миокарда: признаки очагового повреждения интрамурального характера передней, боковой и нижней локализации общей площадью до 30–32 % площади ЛЖ (рис. 6) свидетельствуют о специфическом поражении миокарда. В связи с наличием пароксизмов ЖТ (по данным ХМ ЭКГ) и высоким риском внезапной сердечной смерти при саркоидном поражении миокарда пациенту проведена имплантация КД, рекомендован прием бисопролола 5 мг/сут, амиодарона 200 мг/сут (с контролем ЧСС) и апиксабана 5 мг 2 раза в сутки.

В мае 2024 г. пациент повторно госпитализирован в кардиологическое отделение ФЦМН ФМБА России в связи с жалобами на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение. При осмотре отмечены общее состояние средней степени тяжести, кожный покров физиологической окраски, багровые стрии на передней поверхности брюшной стенки. Отеков не наблюдалось. В легких везикулярное дыхание, без хрипов. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, шумы не выслушивались. ЧСС 82 уд/мин. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. По данным лабораторного обследования определены повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида до 368 пг/мл, скорость оседания эритроцитов 6 мм/ч, содержание кальция в крови 2,27 ммоль/л. ЭхоКГ: дилатация и гипертрофия

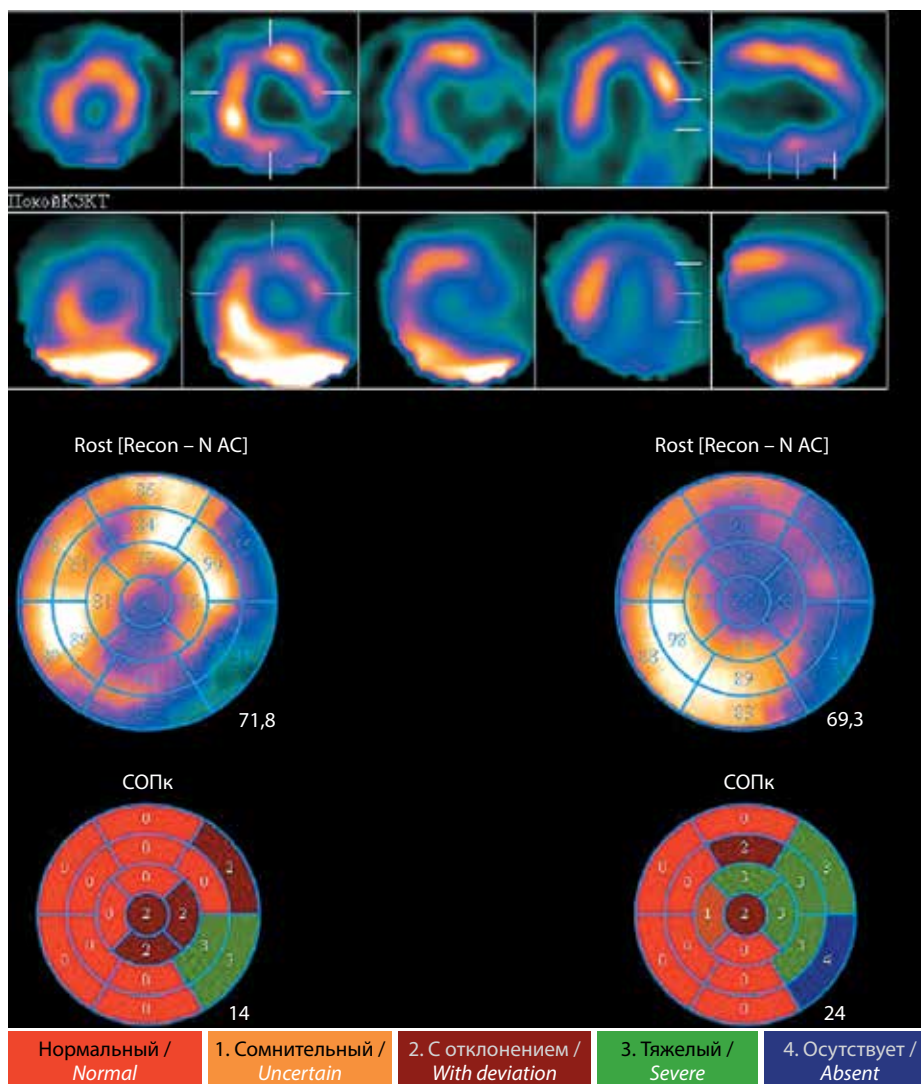


Рис. 6. Сцинтиграфия миокарда 06.07.2023: признаки очагового повреждения интрамурального характера передней, боковой и нижней локализации общей площадью до 30–32 % площади левого желудочка

Fig. 6. Myocardial scintigraphy dated July 6, 2023: signs of focal intramural injury involving the anterior, lateral, and inferior walls, with a total extent of up to 30–32 % of the left ventricular area

миокарда ЛЖ (объем левого предсердия 63 мл, индекс объема левого предсердия 33 мл/м² (норма — <34 мл/м²), толщина межжелудочковой перегородки 12 мм, толщина задней стенки ЛЖ 12 мм, интеграл линейной скорости 16,1 с), систолическое давление в легочной артерии 27 мм рт. ст., ФВ 47 %. ХМ ЭКГ: 1 эпизод ЖТ, ЖЭ (484) 3 морфологий. Сцинтиграфия миокарда 12.05.2025: признаки очагового повреждения интрамурального характера передней, боковой и нижней локализации общей площадью до 40–45 % площади ЛЖ; в сравнении с результатом 2023 г. наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения площади и глубины дефектов перфузии (рис. 7).

Компьютерная томография органов грудной клетки: данные о прогрессировании саркоидоза не получены, наблюдаются единичные очаговые тени с признаками фиброза. При спирометрии выявлен рестриктивный тип

вентиляционных нарушений легкой степени тяжести: снижение жизненной емкости легких до 64 % от должной при нормальных показателях форсированной жизненной емкости легких (92 %) и отношения объема воздуха, выдыхаемого за 1-ю секунду, к жизненной емкости легких (85,9 %), сатурация (SpO₂) 97 %. Газы крови: pH 7,36, парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) 86 мм рт. ст., содержание HCO₃ 24 ммоль/л.

На основании данных клинико-лабораторного и инструментального обследований установлен основной диагноз «генерализованный саркоидоз с поражением сердца, кожи (узловатая эритема в анамнезе), легких (легочный фиброз), внутригрудных лимфатических узлов, суставов (артралгии/мигрирующие артриты), глаз (двусторонний увеит в анамнезе)». Отмечены следующие осложнения:

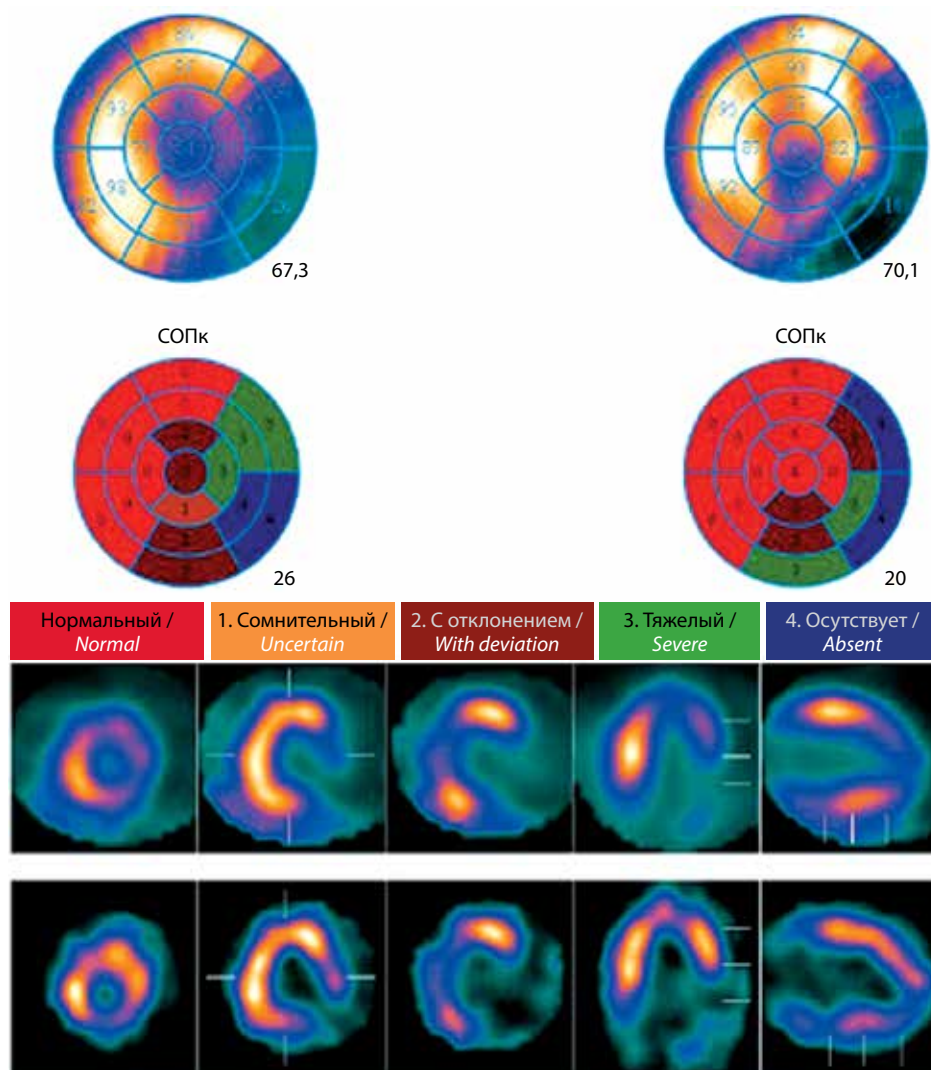


Рис. 7. Сцинтиграфия миокарда 12.05.2024: признаки очагового повреждения интрамурального характера передней, боковой и нижней локализации общей площадью до 40–45 % площади левого желудочка

Fig. 7. Myocardial scintigraphy dated May 12, 2024: signs of focal intramural injury involving the anterior, lateral, and inferior walls, with a total extent of up to 40–45 % of the left ventricular area

- нарушения ритма сердца (неустойчивая ЖТ, частая ЖЭ);
- имплантация КД 09.08.2023;
- хроническая сердечная недостаточность I стадии (II функциональный класс по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца) с умеренно сниженной ФВЛЖ (47 %);
- инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии, кардиоэмболический подтип по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke treatment, Исследование применения Org 10172 при остром инсульте) 05.04.2023;
- носительство полиморфизма генов тромбофилии: гетерозиготные мутации генов *FGB*, *ITGA2*, *SERPINE1*, *MTHFR*, *MTR*;
- гипергомоцистеинемия;

- открытое овальное окно с лево-правым шунтированием.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, назначена терапия: ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фолиевая кислота 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, апиксабан 5 мг 2 раза в сутки. С учетом прогрессирования поражения сердца рекомендовано возобновить терапию преднизолоном по 40 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы в течение 6 мес. От назначения метотрексата в качестве базисной терапии решено воздержаться ввиду раннего периода после ишемического инсульта, наличия полиморфизма генов фолатного цикла, гипергомоцистеинемии.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении стоит отметить несколько особенностей. У данного пациента саркоидоз клинически манифестировал с СЛ — фенотипа саркоидоза с острым началом и типичным сочетанием таких симптомов, как внутригрудная лимфаденопатия, узловая эритема, артралгии и лихорадка. СЛ нередко является первым проявлением саркоидоза у пациентов до 40 лет и характеризуется благоприятным прогнозом с низкой частотой рецидивов и самоограничением процесса [6, 7]. Поражение легких у таких пациентов чаще всего не прогрессирует и не требует назначения глюкокортикоидов [7]. В рассмотренном клиническом случае СЛ послужил основанием для постановки диагноза саркоидоза без морфологической верификации, на фоне терапии α -токоферолом наблюдался регресс клинических проявлений. Однако в течение следующих нескольких лет заболевание прогрессировало и имело неблагоприятный исход.

Специфические формы кожного саркоидоза, такие как бляшки у данного пациента, ассоциированы с генерализованным процессом и нередко возникают вторично на фоне развития гранулематозного поражения других органов [8]. Папулезная и бляшечная формы кожного саркоидоза являются маркерами его хронического течения, обострения и вовлечения новых органов-мишеней [9].

Через 3 года после дебюта саркоидоза в возрасте 26 лет у пациента впервые появились перебои в работе сердца и учащенное сердцебиение, которые сопровождались одышкой вплоть до удушья, саркоидное поражение глаз в виде двустороннего увеита, гепатоспленомегалия, эпизоды немотивированного повышения температуры тела до субфебрильных значений. Жалобы пациента кардиального характера, а также результаты ХМ ЭКГ с пароксизмами ЖТ, ЖЭ различных морфологий, удлинением интервала QT указывают на вовлечение сердца, в особенности его проводящей системы, в патологический процесс.

Кардиосаркоидоз относится к ИЗС, в развитии которых можно выделить несколько стадий. На 1-й происходит инфильтрация миокарда клетками гранулематозного воспаления, при этом заболевание протекает бессимптомно, что крайне важно учитывать у пациентов с установленным саркоидозом без кардиальных жалоб на момент осмотра [2]. Наличие специфического саркоидного поражения кожи должно являться показанием для обследования больного и наблюдения его в динамике с целью раннего выявления генерализованного поражения органов [9], в том числе сердца, путем проведения дополнительных исследований, например МРТ сердца с гадолинием или скинтиграфии миокарда. Клиническая манифестация ИЗС происходит чаще на 2-й стадии, при этом пациент может предъявлять жалобы на усталость и снижение

толерантности к физическим нагрузкам. Диффузное поражение миокарда, фиброз, развитие симптоматики хронической сердечной недостаточности и нарушения ритма и проводимости — признаки 3-й стадии ИЗС [2].

Несмотря на появление технических средств и значительное совершенствование методов исследования, диагностические критерии, позволяющие достоверно выявлять саркоидоз сердца, не разработаны. В 2015 г. дополнены критерии Японского общества по изучению саркоидоза и других гранулематозных болезней, учитывающие «большие» и «малые» признаки. «Большие» признаки включают:

- атриовентрикулярную блокаду II–III степени или постоянную ЖТ;
- истончение базальной части межжелудочковой перегородки или морфологические изменения желудочков;
- нарушения сокращения ЛЖ (ФВ < 50 %) или регионально аномальное движение стенки;
- аномальное поглощение миокардом ^{67}Ga при скинтиграфии или ^{18}F -фтордезоксиглюкозы при позитронно-эмиссионной томографии;
- отсроченное накопление гадолиния при МРТ.

К «малым» признакам относятся:

- нестабильная ЖТ, многофокусные или частые преждевременные ЖЭ, блокада ножек пучка Гиса или патологический Q;
- дефекты миокарда, выявляемые при перфузионной скинтиграфии;
- интерстициальный фиброз или инфильтрация моноцитами выше средней степени, выявляемые при эндомикардиальной биопсии.

Диагноз саркоидоза сердца ставят при наличии 2 и более «больших» признаков; 1 «большого» признака и 2 или более «малых».

В представленном случае имеются 2 «больших» и 2 «малых» критерия: нарушение систолической функции ЛЖ (ФВ 47 %) и зоны дискинеза его стенок, дилатация и гипертрофия миокарда ЛЖ, пароксизмы ЖТ и частые ЖЭ, дефекты миокарда, определяемые при перфузионной скинтиграфии, что подтверждает диагноз кардиосаркоидоза.

Клинические проявления саркоидного поражения сердца зависят от локализации, активности заболевания и степени поражения сердца. Атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса или дисфункция синусового узла могут быть вызваны гранулематозным воспалением, фиброзом в областях проводящей системы (в синусовом узле или базальной/средней части межжелудочковой перегородки) или, реже, непосредственным поражением коронарных артерий, питающих проводящую систему (синоатриальную и атриовентрикулярные узловые артерии), гранулемами и/или рубцовой тканью [10].

Результаты скintiграфии миокарда данного пациента подтверждают очаговое поражение миокарда ЛЖ апикальной, боковой и нижней локализаций, что отчасти соотносится с описанными нарушениями проводимости. ЖТ является одной из наиболее частых аритмий, наблюдаемых при саркоидозе сердца. Саркоидные гранулемы могут обладать функцией аномальных очагов возбуждения или нарушать процессы деполяризации и реполяризации желудочков, вызывая аритмию по механизму re-entry. Это происходит как в результате активного гранулематозного воспаления, так и при заживлении сердечных гранул в неактивной фазе заболевания [10]. В некоторых случаях причиной желудочковых тахикардий выступают желудочковые аневризмы, служащие анатомическим субстратом для аритмий по механизму маско re-entry [10]. Аневризмы образуются при ретракции участка фиброза, особенно у больных, получавших лечение кортикостероидами [2]. Обширный фиброз или инфильтрация миокарда гранулемами являются основой для развития кардиомиопатии с систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ, клинической картиной хронической сердечной недостаточности, кроме того, у больных с кардиосаркоидозом может определяться дилатация камер сердца, требующая проведения дифференциальной диагностики с дилатационной кардиомиопатией [11]. Описанные патоморфологические изменения способны объяснить результаты инструментальных исследований и жалобы пациента в приведенном клиническом случае. Обращают на себя внимание преобладание нарушений ритма по типу пароксизмов ЖТ, ЖЭ нескольких морфологий, а также нарушения проводимости в виде эпизодов удлинения интервала QT, что соотносится с приведенными выше данными. Прогрессирующее саркоидное поражение миокарда с тенденцией к развитию угрожающих нарушений ритма у данного пациента стало основанием для выбора активной хирургической тактики — установки имплантируемого КД.

Ишемический инсульт у пациента в возрасте 41 года мог быть обусловлен совокупностью факторов: саркоидным поражением сердца, осложнившимся нарушениями ритма, наследственной тромбофилией и гипергомоцистеинемией, малой аномалией сердца в виде открытого овального окна. У пациента выявлены и классические факторы сердечно-сосудистого риска: курение сигарет до перенесенного инсульта и избыточная масса тела (индекс массы тела 26,73 кг/м²). По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и компьютерной томографии головного мозга с ангиографией выявлены признаки атеросклероза, но без значимых стенозов, по результатам коронароангиографии артерии интактны, что свидетельствует о незначительном вкладе атеросклероза в развитие инсульта у пациента. Семейный анамнез

раннего возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и тромбозов также не отягощен. Имеются данные, что провоспалительные цитокины, высвобождаемые саркоидными гранулемами, могут играть независимую роль в развитии ишемического инсульта. В частности, показано, что γ -интерферон и интерлейкин 12, наиболее важные цитокины, участвующие в инициации и поддержании гранулематозного воспаления при саркоидозе, вносят существенный вклад в патогенез инфаркта головного мозга при церебральной ишемии [12, 13]. Подобные осложнения у молодого пациента — основание для активного обследования и выявления возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при кардиосаркоидозе, модификации применяемых лечебных тактик и разработки новых алгоритмов ведения столь сложных пациентов. От эндоваскулярного закрытия открытого овального окна в настоящее время решено воздержаться ввиду минимального шунтирования слева направо и повышенного риска интраоперационных осложнений у пациента. В дальнейшем рекомендовано дообследование в кардиоцентре.

Со стероидсберегающей целью у пациентов с генерализованным саркоидозом, получающих глюкокортикоиды, в качестве препарата выбора используют метотрексат в дозе 5–20 мг/нед. В одном из исследований показано, что пациенты с кардиосаркоидозом, получавшие комбинированную терапию (низкие дозы глюкокортикоидов и метотрексат), имели более стабильные уровни ФВ ЛЖ и мозгового натрийуретического пептида по сравнению с пациентами на монотерапии глюкокортикоидами [14]. Однако с учетом антифолатного механизма действия препарата и наличия у пациента высокого тромботического риска (ранний ишемический инсульт, полиморфизм генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTR*), гипергомоцистеинемия) метотрексат назначен не был. Другие цитостатические препараты, в частности ранее применявшийся азатиоприн, не были рекомендованы ввиду отсутствия доказательной базы и слабой изученности их действия при саркоидозе.

Закключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует неблагоприятное течение генерализованного саркоидоза, дебютировавшего с СЛ, с развитием в течение 3 лет клинически манифестного поражения сердца. Кардиосаркоидоз характеризовался сложными жизнеугрожающими нарушениями ритма, в связи с чем пациенту имплантирован КД, прогрессированием хронической сердечной недостаточности, инфарктоподобными изменениями на электрокардиограмме и при ЭхоКГ, что потребовало проведения дифференциальной диагностики. Развитие инфаркта мозга было обусловлено сочетанием нескольких причин — аритмией, впервые выявленным врожденным пороком сердца (открытым овальным окном), гипергомоцистеинемией и носительством полиморфизма

генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTR*). Бесконтрольный прерывистый прием преднизолона, отсутствие регулярной базисной терапии саркоидоза и анти-

аритмической терапии во многом предопределили неблагоприятный ход событий, включая развитие ишемического инсульта в молодом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheng R.K., Kittleson M.M., Beavers C.J. et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2024;149(21):e1197–216. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001240
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и др. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал* 2023;28(1S):5259. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5259
Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V. et al. “Red flags” to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2023; 28(1S):5259. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5259
- Giblin G.T., Murphy L., Stewart G.C. et al. Cardiac sarcoidosis: when and how to treat inflammation. *Card Fail Rev* 2021;7:e17. DOI: 10.15420/cfr.2021.16
- Birnie D.H., Kandolin R., Nery P.B. et al. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2017;38(35):2663–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw328
- Iwai K., Sekiguti M., Hosoda Y. et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994;11(1):26–31. PMID: 8036339.
- Савушкина Н., Егорова О., Глухова С. и др. Синдром Леффрена: оценка исходов. *Врач* 2016;(10):46–9.
Savushkina N., Egorova O., Glukhova S. et al. Lefgren’s syndrome: assessment of outcomes. *Vrach = The Doctor* 2016;(10):46–9. (In Russ.).
- Visser H., Vos K., Zanelli E. et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):499–504. DOI: 10.1136/ard.61.6.499
- Mañá J., Marcoval J., Graells J. et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997;133(7):882–8. DOI: 10.1001/archderm.1997.03890430098013
- Кирдаков Д.Ф., Фомин В.В., Потееаев Н.Н. Саркоидоз кожи: клинические варианты и прогностическое значение. *Фарма-тека* 2011;18(231):28–33.
Kirdakov D.F., Fomin V.V., Potekaev N.N. Skin sarcoidosis: clinical variants and prognostic significance. *Farmateka* 2011;18(231):28–33. (In Russ.).
- Vereckei A., Besenyi Z., Nagy V. et al. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive clinical review. *Rev Cardiovasc Med* 2024;25(2):37. DOI: 10.31083/j.rcm2502037
- Houston B.A., Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8(Suppl 1):31–7. DOI: 10.4137/CMC.S15713
- Ringkowski S., Thomas P.S., Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis. *Front Pharmacol* 2014;5:233. DOI: 10.3389/fphar.2014.00233
- Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010;87(5):779–89. DOI: 10.1189/jlb.1109766
- Nagai S., Yokomatsu T., Tanizawa K. et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med* 2014;53(5):427–33. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.0794

Вклад авторов

А.А. Мурадянц, А.В. Аксенова, Н.Г. Правдюк: ведение пациента в клинике, написание статьи;
А.А. Клименко: редактирование, утверждение финального варианта статьи;
А.Ю. Черняева, А.Ш. Ахадова, В.А. Заргарян-Смурова: поиск и анализ литературы по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Muradyants, A.V. Aksenova, N.G. Pravdyuk: patient management in the clinic, article writing;
A.A. Klimenko: editing, approval of the final version of the article;
A.Yu. Chernyaeva, A.Sh. Akhadova, V.A. Zargaryan-Smurova: search and analysis of literature on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мурадянц / A.A. Muradyants: <https://orcid.org/0000-0002-5713-2253>
А.В. Аксенова / A.V. Aksenova: <https://orcid.org/0000-0002-4259-3807>
Н.Г. Правдюк / N.G. Pravdyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>
А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
А.Ю. Черняева / A.Yu. Chernyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2484>
А.Ш. Ахадова / A.Sh. Akhadova: <https://orcid.org/0009-0001-1271-5551>
В.А. Заргарян-Смурова / V.A. Zargaryan-Smurova: <https://orcid.org/0009-0008-8460-4966>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2022 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the journal “The Clinician” since 2022, but is not related to the decision to publish the article. The article has passed the review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 01.12.2025. **Принята к публикации:** 16.01.2026. **Опубликована онлайн:** 17.03.2026.

Article submitted: 01.12.2025. **Accepted for publication:** 16.01.2026. **Published online:** 17.03.2026.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА С АКЦЕНТОМ НА ДВИГАТЕЛЬНОЕ И КОГНИТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ

А.Е. Барулин, О.В. Курушина, Е.П. Черноволенко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400066 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Контакты: Александр Евгеньевич Барулин barulin23@mail.ru

Актуальность темы нейрореабилитации определяется высокой частотой случаев острых цереброваскулярных патологий, а также увеличивающимся риском формирования инвалидности вследствие остаточных нарушений после инсульта. Выраженный моторный дефект в конечностях, нарушение статики, ходьбы, снижение интеллектуально-мнестических функций в большей степени снижают качество жизни пациентов и увеличивают спрос на реабилитационные услуги. В работе отражены базовые принципы нейрореабилитации – раннее начало, комплексность, последовательность, междисциплинарный подход, а также целесообразное сочетание медикаментозной и немедикаментозной терапии. Подробно описаны основные подходы к двигательной реабилитации пациентов после перенесенного инсульта, отмечены ключевые направления профилактики рецидивов инсульта. Среди методик физической реабилитации выделяют кинезиотерапию, эрготерапию, обучение ходьбе, механотерапию, методики нейроразвития и восстановления контроля движений с помощью роботизированных устройств, основанных на биологической обратной связи. В качестве вспомогательных методов, усиливающих эффект двигательной реабилитации, применяют различные подходы физиотерапевтического воздействия (массаж, мануальная терапия, акупунктура, криотерапия, технологии магнитной и электростимуляции). Лекарственные средства и реабилитационные методики представлены через призму доказательной медицины. Особое значение отведено коррекции когнитивных расстройств, поскольку их сохранность напрямую влияет на успех восстановления. Когнитивная реабилитация включает использование внешних компенсаторных стратегий, метакогнитивный тренинг, адаптацию среды с тренировкой сканирования и методов мультисенсорной стимуляции, речевые упражнения, а также компьютерные программы и «бумажные» методики с тренировкой концентрации, быстрого выбора и переключения внимания. Продемонстрированы механизм действия и подтвержденная эффективность холина альфосцерата (Церетона), обладающего многофункциональным воздействием. Его применение в составе комплексной реабилитации заметно улучшает когнитивное состояние пациентов и усиливает их адаптационные возможности.

Ключевые слова: инсульт, двигательная реабилитация, нейрореабилитация, нейропластичность, когнитивная реабилитация, биологическая обратная связь, метод физиотерапии, доказательная медицина, холин альфосцерат

Для цитирования: Барулин А.Е., Курушина О.В., Черноволенко Е.П. Реабилитация после инсульта с акцентом на двигательное и когнитивное восстановление. Клиницист 2025;19(4):87–95.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K767>

Post-stroke rehabilitation with a focus on motor and cognitive recovery

A.E. Barulin, O.V. Kurushina, E.P. Chernovolenko

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd 400066, Russia

Contacts: Aleksandr Evgen'evich Barulin barulin23@mail.ru

The relevance of neurorehabilitation research is determined by the high incidence of acute cerebrovascular pathologies, as well as the increasing risk of disability due to residual impairment after a stroke. Severe motor impairment in the limbs, static and gait disorders, and decreased intellectual and memory functions significantly reduce the quality of life of patients and increase the demand for rehabilitation services. The work considers the fundamental principles of neurorehabilitation: early initiation, comprehensiveness, consistency, interdisciplinary approach, and the appropriate

combination of drug and non-drug therapies. The main approaches to motor rehabilitation for patients after a stroke are described in detail, and key areas for stroke recurrence prevention are highlighted. Physical rehabilitation methods include kinesiotherapy, occupational therapy, gait training, mechanotherapy, neurodevelopment techniques, and motor control restoration using robotic devices based on biofeedback. Various physiotherapeutic approaches (massage, manual therapy, acupuncture, cryotherapy, magnetic and electrical stimulation technologies) are used as adjunctive methods to enhance the effectiveness of motor rehabilitation. Medicines and rehabilitation methods are presented through the prism of evidence-based medicine. Particular importance is given to the correction of cognitive disorders, since their preservation directly affects the success of recovery. Cognitive rehabilitation includes the use of external compensatory strategies, metacognitive training, environmental adaptation with scanning training and multisensory stimulation methods, speech exercises, as well as various computer programs and paper-based methods with training in concentration, rapid selection and switching of attention. The mechanism of action and proven efficacy of choline alfoscerate (Cere-ton), a multifunctional drug, are demonstrated; its use as part of a comprehensive rehabilitation program significantly improves patients' cognitive state and enhances their adaptive capacity.

Keywords: stroke, motor rehabilitation, neurorehabilitation, neuroplasticity, cognitive rehabilitation, biofeedback, physical therapy method, evidence-based medicine, choline alfoscerate

For citation: Barulin A.E., Kurushina O.V., Chernovolenko E.P. Post-stroke rehabilitation with a focus on motor and cognitive recovery. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(4):87–95. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-4-K767>

Введение

Неуклонный рост эпидемиологических показателей острых цереброваскулярных заболеваний – серьезная проблема общественного здравоохранения во всем мире. По данным исследования «Глобальное бремя болезней» (The Global Burden of Disease), в 2019 г. от инсульта на планете страдали около 6 млн человек, прогнозировался рост заболеваемости до 9,6 млн случаев в год. При этом в 2021 г. данный показатель удвоился и составил 11,9 млн¹ [1]. Так, в США регистрируется более 600 тыс. новых случаев инсульта в год, во Франции – 138 тыс. случаев в год, в Швеции – более 25 тыс. случаев в год. В Нидерландах частота инсультов в 2020 г. составила 2,8 на 1000 человек, в Великобритании – варьирует от 1,33 до 1,58 на 1000 человек [2]. В РФ в 2021 г. всего зарегистрировано 2,45 млн человек, перенесших инсульт, 422 тыс. – новых случаев, из них 311 тыс. со смертельным исходом. Традиционно доля ишемических повреждений мозга превалирует над остальными и составляет 85 % [3, 4].

Смертность от церебральных катастроф в мире также крайне высока. В 2016 г. от инсульта погибли около 5,5 млн, в 2021 г. – уже 7,3 млн человек. В настоящее время в структуре общей смертности инсульт находится на 3-м месте после ишемической болезни сердца и составляет 10,7 %. В то же время во многих развитых странах прослеживается тенденция к снижению смертности от инсульта за счет совершенствования методов

лечения и профилактики, и, следовательно, большей выживаемости пациентов. Однако глобальный рост численности населения и его старение увеличивают распространенность инсультов. В последнее время отмечается рост числа церебральных инфарктов у молодых пациентов² [1, 5].

Соответственно, для государства увеличивается социально-экономическое бремя инсульта, обусловленное высокой инвалидизацией пациентов с развитием временной и часто стойкой утраты трудоспособности² [6]. Так, в РФ в 2019 г. финансовые затраты, связанные с ведением случаев инсульта, составили 490 млрд руб., а экономический ущерб страны от снижения или потери производительности трудоспособного населения – 85 % [3].

Социальные, физические и психологические последствия инсульта разрушительны: у 30–50 % пациентов сохраняются стойкие двигательные и/или когнитивные нарушения, у 19 % – речевые расстройства, в 15–20 % случаев наблюдаются гемипарезы, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, в 35 % случаев – психоэмоциональные расстройства, у 22 % больных возможны центральные нарушения функции тазовых органов. Как правило, выраженный моторный дефект в конечностях, нарушение статики, ходьбы, снижение интеллектуально-мнестических функций в большей степени снижают качество жизни пациентов и увеличивают спрос на реабилитационные услуги^{1,3} [7].

¹Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва, 2024. Доступно по: <https://rehabrus.ru/Docs/2024/klinik-rec-ishem-2024.pdf>

²Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности. Клинические рекомендации. Москва, 2017. Доступно по: https://rehabrus.ru/Docs/2018/02/Insult_u_vzrsl Centr_parez_konech.pdf

³Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва, 2020. Доступно по: https://rehabrus.ru/Docs/2018/02/Insult_u_vzrsl Centr_parez_konech.pdf

В настоящее время реабилитация — неотъемлемая и критически важная часть восстановления пациента, направленная на минимизацию последствий инсульта и возвращение человека к максимально независимой и полноценной жизни. Соответственно, основными целями реабилитации служат восстановление утраченных функций, адаптация к необратимым изменениям, если полное восстановление невозможно, предотвращение осложнений (спастичности, контрактур суставов, пролежней, тромбозов, пневмоний), социально-бытовая и профессиональная реинтеграция, подразумевающая возвращение к бытовому самообслуживанию и трудовой деятельности, а также вторичная профилактика в виде обучения пациента и ухаживающих лиц контролю факторов риска для предотвращения повторного инсульта. Перечисленные стратегические цели имеют долгосрочный и индивидуальный характер².

Восстановление после инсульта — всегда междисциплинарный процесс, в котором участвует целая бригада специалистов: невролог, реабилитолог, реаниматолог (в условиях отделения интенсивной терапии), физиотерапевт, инструктор по лечебной физической культуре, эрготерапевт, нейропсихолог, логопед, сурдолог, диетолог, средний и младший медицинский персонал, социальный работник, а также при необходимости смежные специалисты. Такой комплексный и системный подход к ведению пациентов с инсультами существенно (на 30 %) снижает их смертность и инвалидизацию. Другими ключевыми направлениями нейрореабилитации при церебральном инсульте выступают своевременность, последовательность и обоснованность проводимых на каждом этапе действий, особенно важны высокая мотивированность и приверженность к восстановлению как самого больного, так и его родственников [8, 9].

Существует несколько этапов медицинской реабилитации, определяемых в соответствии со степенью тяжести состояния пациента.

Первый этап проводится в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии и специализированных неврологических стационаров в первые 48–72 ч после развития инсульта при стабильном кардиореспираторном статусе пациента. Осуществляют раннюю активизацию больного (правильное укладывание в кровати, пассивную и при возможности активную гимнастику, дыхательные упражнения, массаж) с целью снижения риска иммобилизационных осложнений и подготовки к активному этапу восстановления.

Второй этап — ранний восстановительный период, характеризуется оказанием квалифицированной помощи в специализированных реабилитационных стационарах пациентам с поражением центральной нервной системы при наличии реабилитационного потенциала. Данный период ассоциирован с наиболее интенсивными процессами нейропластичности и должен включать весь доступный комплекс двигательной,

физиотерапевтической, нейропсихологической и медикаментозной коррекции.

Третий этап предполагает продолжение лечения лиц с остаточными нарушениями в условиях дневного стационара, поликлинических реабилитационных пунктов либо профильных санаторно-курортных учреждений, а также на дому с применением технологий телемедицины. На данном этапе продолжается выполнение тренировок согласно индивидуальным программам реабилитации с закреплением достигнутых результатов и адаптацией к жизни в семье и обществе, а также решается вопрос о возможности профессиональной и трудовой деятельности [9–11].

Двигательное восстановление

Моторный дефект, в частности гемипарез, — ведущее инвалидизирующее последствие ишемического и геморрагического инсультов. Поэтому двигательное восстановление должно присутствовать на всех этапах реабилитационного процесса и соответствовать следующим принципам:

- максимально раннее начало (доказательность класса I, уровень рекомендации — A);
- активное вовлечение пациента и его ориентированность на выполнение упражнений: тренировка должна фокусироваться на практических, значимых для пациента функциональных задачах (вставание, ходьба, захват предмета), а не на изолированных движениях (класс I, уровень A);
- достаточная интенсивность (количество повторений определенных движений более 500 в день) целенаправленных, осмысленных движений — ключевой фактор, индуцирующий нейропластичность (класс I, уровень B);
- применение биологической обратной связи (БОС) (БОС-технологии для визуализации параметров движения (силы, траектории, электромиографической активности) существенно повышают эффективность обучения моторному контролю (класс IIa, уровень B))^{1,2} [11–13].

Физическая реабилитация. К методам физической реабилитации относят лечебную гимнастику (кинезиотерапию), эрготерапию, обучение ходьбе, механотерапию, методики нейроразвития и восстановления контроля движений.

К традиционным подходам лечебной физической культуры относят следующие:

- лечение положением (парализованные конечности укладывают в специальные противоположные спастичности позы с использованием валиков, лонгет со сменой укладок каждые 1,5–2 ч);
- пассивную гимнастику и активно-пассивные упражнения (выполнение простых упражнений инструктором и/или пациентом с помощью инструктора в пределах отдельных суставов пораженных конечностей);

- активные упражнения, которые выполняет пациент. Делятся на силовые, аэробные и функциональные, направлены на поддержание общего тонуса, тренировку изолированных движений в паретичных конечностях и целенаправленных функциональных движений (переворот в постели, присаживание, вставание, ходьба сначала с помощью опоры, затем самостоятельно), стабилизацию позы (сидя, стоя) и равновесия (класс Ib, уровень B);
- метод круговых тренировок, подразумевающий выполнение в определенной последовательности целенаправленных многократно повторяющихся упражнений, что позволяет сформировать двигательный навык даже при давности моторного дефекта >6 мес² [12, 14, 15];
- метод проприоцептивной нейромышечной фасилитации, использующий диагональные спиралевидные движения, соответствующие естественной биомеханике. Инструктор оказывает сопротивление движению для активации нервно-мышечных проприоцепторов и облегчения (фасилитации) правильного двигательного ответа²;
- метод Бобат-терапии (нейродинамическая реабилитация), основанный на торможении патологических рефлексов и тонических реакций и стимуляции правильных, физиологических движений. Используются специальные «укладки» и техники ручного воздействия с акцентом на качество движения, а не на силу [16];
- метод Войта-терапии. При давлении на определенные зоны тела в определенных положениях запускаются произвольные двигательные реакции (рефлекторное ползание и рефлекторное переворачивание). Это активизирует нервные пути и мышечные цепи, необходимые для правильных движений [14].

К отдельному методу физической реабилитации относят CIMT (constraint-induced movement therapy, двигательную терапию, индуцированную ограничением). В ее основе лежит «принудительное» использование паретичной конечности путем ограничения здоровой на протяжении нескольких часов в день в сочетании с интенсивной тренировкой. Наиболее эффективна данная методика у пациентов с сохраненными движениями в кисти (>20° активного разгибания в запястье и >10° — в пальцах), ее недостаток — невозможность применения при пlegии (класс I, уровень A) [17].

Восстановление функций стояния и ходьбы включает подготовительные мероприятия (тренировка мышечного корсета, равновесия у опоры), использование вертикализаторов для пациентов с выраженным парезом, тренировку ходьбы по разным поверхностям, по лестнице с помощью инструктора или дополнительной опоры (трости, ходунков, костылей), ходьбы с преодолением препятствий, работу над симметричностью шага и патологической установкой ноги и стопы (цир-

кумдуцирующей походкой). Использование беговых дорожек, велотренажеров (в том числе для пассивной разработки ног), роботизированных комплексов (экзоскелетов для ходьбы, роботизированных ортезов для руки) обеспечивает многократное повторение и закрепление правильного двигательного стереотипа (класс I, уровень A)² [14, 18, 19].

BWSTT (body weight support treadmill training, роботизированные устройства с поддержкой массы тела) особенно эффективны для улучшения скорости ходьбы и выносливости у пациентов с тяжелыми парезами в раннем и позднем восстановительных периодах (класс I, уровень A) [20, 21]. Структурированные упражнения на стабилотренировке активно применяют для тренировки баланса и устойчивости, что, в свою очередь, снижает риск падений при ходьбе [22].

Оснащение тренажеров БОС позволяет пациенту визуально (на экране) контролировать движение парализованной конечности и заново учиться ей управлять. Перспективное дополнение к стандартной терапии — использование VR (virtual reality, виртуальной реальности), интерактивных компьютерных симуляций, не только обеспечивающих высокий и безопасный уровень двигательной тренировки, но и влияющих на мотивационно-волевые качества и когнитивные функции пациентов. Однако долгосрочная эффективность данных методик в настоящее время находится на стадии изучения (класс II, уровень B) [23, 24].

Методы эрготерапии позволяют пациенту адаптироваться к выполнению определенных действий, имеющих для него функциональную ценность. Важно восстановление бытовых навыков: приготовления и приема пищи, одевания, личной гигиены, уборки. С этой целью проводят обучение пациентов в искусственно созданных условиях, симулирующих обстановку кухни, ванной комнаты, рабочего кабинета, а также адаптируют актуальную окружающую среду, используя вспомогательные устройства (специальные столовые приборы, ручки, поручни, скамейки). Активно разрабатывают мелкую моторику в контексте любой доступной для данного пациента деятельности (захват предметов разной формы, застегивание пуговиц, шнуровка обуви, рисование, лепка, собирание пазлов, чтение книг, вязание, шахматы, использование телефона, планшета, пульта от телевизора и др.) (класс I, уровень A) [11, 25].

В качестве адьювантных способов нефизической двигательной реабилитации используют зеркальную терапию (mirror therapy, класс Ib, уровень A) и ментальную практику (motor imagery, класс Ib, уровень B). Так, использование зеркала для создания зрительной иллюзии движения паретичной конечности при движении здоровой уменьшает боли и улучшает моторную функцию, особенно при умеренном и тяжелом парезе [26]. Мысленно воображаемое повторение конкретных двигательных актов в сочетании с физической практикой

также усиливает активацию соответствующих моторных зон коры головного мозга и улучшает восстановление [27].

Физиотерапевтические методики. При комплексной реабилитации пациентов после инсульта применяют разнообразные подходы физиотерапевтического воздействия, при этом наибольшее научное обоснование имеют технологии электростимуляции. Сенсорная чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС) воздействует на периферический нерв сериями импульсов, вызывающих преимущественно сенсорный ответ, и используется в основном для уменьшения болевого синдрома (класс IIb, уровень C) [28, 29]. Низкочастотная нервно-мышечная электростимуляция (НМЭС) вызывает моторный ответ и мышечные сокращения и применяется для восстановления движений и уменьшения спастичности (класс IIa, уровень B) [30]. Для снижения мышечного тонуса и болевого синдрома эффективными методами служат также постизометрическая релаксация мышц, техники мануальной терапии (уровень A), избирательный массаж (расслабляющие приемы на спастичных мышцах и тонизирующие — на их антагонистах), использование ортезов и лонгет для удержания конечности в физиологичном положении и длительного мягкого растяжения спастичных мышц, кинезиотейпирование, акупунктура, а также локальная криотерапия тонических мышц [31–33].

Вспомогательными методами, усиливающими эффект двигательной реабилитации, стали транскраниальная магнитная и прямая токовая стимуляция. Данные высокотехнологичные нейромодуляционные методики направлены на изменение возбудимости моторной коры (подавление активности интактного полушария или стимуляция пораженного), а также уменьшают депрессивные проявления. Выполнение процедур требует строгих показаний и специализированного оборудования (класс IIb, уровень B) [34].

Когнитивная реабилитация

Современные подходы к восстановлению движений предполагают достаточный когнитивный и эмоциональный статус пациента. Когнитивные нарушения встречаются у 30–80 % пациентов в остром периоде и сохраняются у 20–50 % как резидуальная симптоматика. Когнитивный дефицит включает нарушения внимания, памяти, исполнительных функций, зрительно-пространственных навыков, речи (афазии) и праксиса. В ряде случаев данные расстройства оказывают большее влияние на качество жизни и функциональную независимость, чем двигательные дефекты, и являются предикторами плохого реабилитационного прогноза³ [35].

Для тренировки памяти используют внешние компенсаторные стратегии: обучение использованию календарей, планировщиков, электронных напоминаний (уровень A), обучение через повторение и формирова-

ние привычек. Методика «Обучение без ошибок» (Errorless Learning) особенно эффективна при выраженных мнестических нарушениях. Пациенту предоставляют правильный ответ, минимизируя возможность ошибки, что способствует лучшему закреплению результата. Эффективен также повседневный интеллектуальный тренинг в виде чтения книг и просмотра фильмов (передач) с последующим изложением прочитанного и увиденного, решения кроссвордов, ребусов, логических игр, заучивания стихов наизусть, освоения иностранных языков и других видов когнитивной нагрузки³ [6, 11].

Отработка исполнительных функций (планирование, инициация, контроль собственной деятельности) заложена в стратегиях, основанных на компенсации и метакогнитивном тренинге (уровень B). Компенсаторный подход сводится к обучению и использованию алгоритмов, чек-листов, пошаговых планов для решения сложных задач (например, приготовление пищи). Более структурированный метакогнитивный тренинг обучает пациента саморегуляции (постановка цели, планирование, самоконтроль в процессе деятельности, оценка результата) с последующим переносом в бытовые условия и решением повседневных задач (уровень A).

При визуально-пространственных и зрительно-перцептивных нарушениях (например, при гемианопсии и игнорировании пространства) наиболее высокий уровень доказательности имеют адаптация среды с расположением значимых объектов и стимулов в сохранном поле, тренировка сканирования (систематическое обучение активному поиску в игнорируемой части пространства), а также методы с мультисенсорной стимуляцией (оптокинетическая, вестибулярная стимуляция, терапия зеркалом) (уровень B).

Для улучшения внимания и скорости обработки информации используют компьютерные программы и «бумажные» методики с тренировкой концентрации, быстрого выбора и переключения внимания (таблицы Шульте, карточки с парным изображением, абстрактными фигурами, тесты на выявление отличий, а также мобильные приложения, такие как NeuroNation, Peak, Lumosity, CogniFit, LogicLike) (уровень B) [6, 22, 36].

При речевых нарушениях высокоэффективны, особенно при интенсивном и раннем применении, методы, стимулирующие нейропластичность: MIT (melodic intonation therapy, мелодико-интонационная терапия) при афазии Брока, SFA (semantic feature analysis, терапия поиска слов), а также CIAT (constraint-induced aphasia therapy, терапия афазии, вызванная ограничением движений), основанная на ограничении использования жестов и рисунков с принуждением к вербальному общению (уровень A)¹ [37].

Медикаментозное лечение

На всех этапах реабилитационного процесса важно проводить патогенетически ориентированную

фармакологическую терапию, направленную как на коррекцию сохраняющегося неврологического дефицита, так и на профилактику развития повторного инсульта. С этой целью назначают антитромбоцитарную (ацетилсалициловая кислота 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, дипиридамол 200 мг 2 раза в сутки), антикоагулянтную (варфарин 2,5–10 мг/сут, дабигатран 110–150 мг/сут, ривароксабан 15–20 мг/сут, апиксабан 5–10 мг/сут), гипотензивную (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики с достижением целевого уровня артериального давления <130/80 мм рт. ст. для большинства пациентов), гиполипидемическую (статины с достижением целевого уровня общего холестерина <4 ммоль/л), при наличии сахарного диабета или инсулинорезистентности — гипогликемическую (с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина <7 %) терапию. В качестве нейрометаболической поддержки применяют магния сульфат, препараты аминокислот, донаторы холина (цитидин-5'-дифосфохолин, холина альфосцерат), антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат, янтарная кислота), препараты, улучшающие микроциркуляцию в головном мозге (винпоцетин, пентоксифиллин). Для симптоматической терапии используют миорелаксанты, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, анальгетики и др.¹ [6, 9, 10, 38, 39].

В настоящее время препаратов с убедительной эффективностью для лечения недементных постинсультных когнитивных нарушений нет. Ингибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин) и мемантин имеют умеренный эффект при сосудистой и смешанной деменции (уровень C). Их применение для изолированного когнитивного дефицита без деменции — вне показаний (off-label)³.

Известно, что дефицит ацетилхолина — одна из ключевых причин когнитивного дефицита различного генеза. В связи с этим особый интерес для поддержки когнитивных функций, а также коррекции неврологического дефицита в целом представляет препарат Церетон (холина альфосцерат) — предшественник ключевых ацетилхолиновых фосфолипидов, составляющих клеточные мембраны нейронов. Механизм его действия комплексный и реализуется по нескольким направлениям. Так, расщепление холина альфосцерата в организме до холина и глицерофосфата способствует синтезу фосфатидилхолина — основного структурного компонента нейрональных мембран. Это приводит к восстановлению и повышению текучести поврежденных мембран нервных клеток, улучшению синаптической передачи и функции рецепторов (метаболическое и мембранопротективное действие). Освобождающийся холин служит субстратом для синтеза ацетилхолина — одного из главных нейромедиаторов центральной нервной системы, что критически важно для процессов памяти, обучения, внимания и других

когнитивных функций (нейромедиаторное действие). Препарат положительно влияет на нейропластичность — способность мозга к перестройке и формированию новых связей, фундамент для реабилитации после инсульта (нейропротективное и нейротрофическое действие).

Эффективность холина альфосцерата показана в ряде доклинических и клинических исследований. Так, на моделях ишемии головного мозга и инсульта доказано его положительное влияние на процессы ангиогенеза в области ишемии, а также торможение механизма перекисного окисления липидов и апоптоза [40, 41]. В 2 клинических исследованиях применение холина альфосцерата в терапии острого ишемического инсульта сопровождалось выраженной положительной динамикой в виде значимого регресса неврологической симптоматики и обеспечения условий для осуществления реабилитационных мероприятий [42–44]. Медикаментозное сопровождение данным препаратом в восстановительном периоде как ишемического, так и геморрагического инсульта способствовало редукции очаговой симптоматики, улучшению когнитивных функций и нормализации эмоционального фона пациентов, что существенно повысило их реабилитационный потенциал [45–47]. Холина альфосцерат имеет высокий профиль безопасности и хорошую переносимость, пациенты также отмечают доступную стоимость курса лечения.

Рекомендуемая схема приема препарата Церетон (холина альфосцерата) при остром ишемическом инсульте включает вначале внутривенное капельное введение 1000 мг (1 ампула) 1 раз в сутки в течение 5–10 дней. В восстановительный период, особенно при наличии легких и умеренных когнитивных нарушений, переходят на пероральный прием по 400 мг (1 капсула) 3 раза в день или 600 мг (5 мл питьевого раствора) 2 раза в день (суточная доза 1200 мг). Для достижения стойкого клинического эффекта курс лечения должен длиться не менее 3–6 мес. Возможны повторные курсы по рекомендации врача.

Заключение

Таким образом, проведение медицинской реабилитации пациентов после инсульта при наличии у них разноуровневого неврологического дефицита предполагает создание комплексной, профессионально ориентированной, узкоспециализированной и междисциплинарной системы медицинской помощи. Ключевые задачи — восстановление моторного дефицита, а также поддержание на достаточном уровне когнитивных функций, что обеспечивает активное участие пациента в процессе реабилитации и лучшее закрепление полученных результатов. Эффективная нейрореабилитация должна основываться на комбинированном подходе — использовании как лекарственных, так и немедикаментозных методов на всех

стадиях восстановления. Результаты представленных исследований свидетельствуют о целесообразности применения в схемах реабилитации современных

эффективных препаратов, таких как Церетон, для разнонаправленной коррекции постинсультного неврологического дефицита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20(10):1–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Shahid J., Kashif A., Shahid M.K. A comprehensive review of physical therapy interventions for stroke rehabilitation: impairment-based approaches and functional goals. *Brain Sci* 2023;13(5):717. DOI: 10.3390/brainsci13050717
3. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2023;123(8–2):5–15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825
4. Ignatyeva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A. et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2023;123(8–2):5–15. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20231230825
5. Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н. и др. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования* 2015;4:441. Карпова Е.Н., Muravyov K.A., Muravyeva V.N. et al. Epidemiology and risk factors for the development of ischemic stroke. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2015;4:441. (In Russ.).
6. Kwakkel G., Stinear C., Essers B. et al. Motor rehabilitation after stroke: European Stroke Organisation (ESO) consensus-based definition and guiding framework. *Eur Stroke J* 2023;8(4):880–94. DOI: 10.1177/23969873231191304
7. Барулин А.Е., Курушина О.В., Черноволонко Е.П. Нейрореабилитация при инсульте. *Нервные болезни* 2021;1:72–7. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12310
8. Barulin A.E., Kurushina O.V., Chernovolenco E.P. Neurorehabilitation in stroke. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2021;1:72–7. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12310
9. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology* 2021;97(20 Suppl 2):6–16. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012781
10. Ковальчук В.В., Хайбуллин Т.Н., Зуева И.Б. и др. Теоретические и практические принципы нейрореабилитации пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;118(9–2):55–62. DOI: 10.17116/jnevro201811809255
11. Koval'chuk V.V., Khaybullin T.N., Zueva I.B. et al. Theoretical and practical principles of neurorehabilitation in post-stroke patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2018;118(9–2):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811809255
12. Бушкова Ю.В. Нейрореабилитация, основанная на принципах доказательной медицины: австрийские рекомендации по реабилитации больных после инсульта. *Фарматека* 2019;26(3):20–6. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.3.20-26
13. Bushkova Yu.V. Neurorehabilitation based on the principles of evidence-based medicine: Austrian guidelines for the rehabilitation of patients after stroke. *Pharmateka* 2019;26(3):20–6. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.3.20-26
14. Mead G.E., Sposato L.A., Sampaio Silva G. et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke* 2023;18(5):499–531. DOI: 10.1177/17474930231156753
15. Жарова Е., Вершинина Е., Бондаренко А. и др. Реабилитация пациентов после инсульта с применением биологической обратной связи и мультидисциплинарного подхода. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2022;17(2):70–87. DOI: 10.21638/spbu11.2022.201
16. Zharova E., Vershinina E., Bondarenko A. et al. Rehabilitation of patients after stroke using biofeedback and a multidisciplinary approach. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine* 2022; 17(2):70–87. (In Russ.). DOI: 10.21638/spbu11.2022.201
17. Lee K.E., Choi M., Jeoung B. Effectiveness of rehabilitation exercise in improving physical function of stroke patients: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19):12739. DOI: 10.3390/ijerph191912739
18. Kurushina O.V., Barulin A.E., Karpov S.M. et al. Effects of BFB-therapy on respiratory dysfunction and asthenia in patients with Parkinson's disease. *Medical News of North Caucasus* 2019;14(3):500–2. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14123
19. Wang J., Li Y., Qi L. et al. Advanced rehabilitation in ischaemic stroke research. *Stroke Vasc Neurol* 2024;9(4):328–43. DOI: 10.1136/svn-2022-002285
20. Hortobágyi T., Vetrovsky T., Balbim G.M. et al. The impact of aerobic and resistance training intensity on markers of neuroplasticity in health and disease. *Ageing Res Rev* 2022;80:101698. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101698
21. Díaz-Arribas M.J., Martín-Casas P., Cano-de-la-Cuerda R. et al. Effectiveness of the Bobath concept in the treatment of stroke: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2020;42(12):1636–49. DOI: 10.1080/09638288.2019.1590865
22. Reddy R.S., Gular K., Dixit S. et al. Impact of constraint-induced movement therapy (CIMT) on functional ambulation in stroke patients – a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19):12809. DOI: 10.3390/ijerph191912809
23. Yamamoto R., Sasaki S., Kuwahara W. Effect of exoskeleton-assisted Body weight-supported treadmill training on gait function for patients with chronic stroke: a scoping review. *J Neuroeng Rehabil* 2022;19(1):143. DOI: 10.1186/s12984-022-01111-6
24. Selves C., Stoquart G., Lejeune T. Gait rehabilitation after stroke: review of the evidence of predictors, clinical outcomes and timing for interventions. *Acta Neurol Belg* 2020;120(4):783–90. DOI: 10.1007/s13760-020-01320-7
25. Yaksi E., Bahadır E.S., Yaşar M.F. et al. The effect of robot-assisted gait training frequency on walking, functional recovery, and quality of life in patients with stroke. *Acta Neurol Belg* 2023;123(2):583–90. DOI: 10.1007/s13760-023-02194-1
26. Shi Y., Liu J., Zhang X. Optimal training strategy for body weight support treadmill training to enhance lower limb motor function and activity of daily living in persons with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* 2025;2(16):1649246. DOI: 10.3389/fneur.2025.1649246
27. Иванова Н.В., Бондарев В.А., Кореская Л.Р. и др. Нейропсихологическая коррекция когнитивных функций пациентов после ОНМК на втором этапе медицинской реабилитации с помощью стабилотренажера ST-150 с программным обеспечением (биомера). *Молодой ученый* 2020;3(293):103–5. Ivanova N.V., Bondarev V.A., Koretskaya L.R. et al. Neuropsychological correction of cognitive functions of patients

- after stroke at the second stage of medical rehabilitation using the ST-150 stabilization trainer with software (biomera). *Molodoy ucheny* = Young Scientist 2020;3(293):103–5. (In Russ.).
23. Khan A., Podlasek A., Soma F. Virtual reality in post-stroke neurorehabilitation – a systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2023;30(1):53–72. DOI: 10.1080/10749357.2021.1990468
 24. Spencer J., Wolf S.L., Kesar T.M. Biofeedback for post-stroke gait retraining: a review of current evidence and future research directions in the context of emerging technologies. *Front Neurol* 2021;30(12):637199. DOI: 10.3389/fneur.2021.637199
 25. Murrell J.E., Pisegna J.L., Juckett L.A. Implementation strategies and outcomes for occupational therapy in adult stroke rehabilitation: a scoping review. *Implement Sci* 2021;16(1):105. DOI: 10.1186/s13012-021-01178-0
 26. Gandhi D.B., Sterba A., Khatte H. et al. Mirror therapy in stroke rehabilitation: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2020;7(16):75–85. DOI: 10.2147/TCRM.S206883
 27. Ансаров Х.Ш., Курушина О.В., Барулин А.Е. и др. Цефалгии в остром периоде инсульта. *Российский журнал боли* 2015;1(46):84. Ansarov Kh.Sh., Kurushina O.V., Barulin A.E. et al. Cephalgia in the acute period of stroke. *Rossiyskiy zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2015;1(46):84. (In Russ.).
 28. Wang H.C., Chou W., You Y.L. et al. Effects of thermal stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on sensory and motor function of upper extremity in acute stroke survivors: a randomized controlled pilot study. *Cureus* 2024;16(6):63375. DOI: 10.7759/cureus.63375
 29. Курушина О.В., Барулин А.Е., Рязанцева С.В. и др. Диагностика и лечение нарушений когнитивных функций. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2014;3(51):136–9. Kurushina O.V., Barulin A.E., Ryazantseva S.V. et al. Diagnostics and treatment of cognitive impairment. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Bulletin of Volgograd State Medical University 2014;3(51):136–9. (In Russ.).
 30. Huang J., Ji J.R., Liang C. et al. Effects of physical therapy-based rehabilitation on recovery of upper limb motor function after stroke in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2022;11(2):521–31. DOI: 10.21037/apm-21-3710
 31. Fandim J.V., Amaral A.L., Andrade L.M. et al. Effectiveness of kinesio taping for chronic stroke patients: a systematic review with meta-analysis. *Disabil Rehabil* 2024;46(14):2966–78. DOI: 10.1080/09638288.2023.2241822
 32. Wang Z., Wang M., Zhao H. Acupuncture and its role in the treatment of ischemic stroke: A review. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(40):39820. DOI: 10.1097/MD.00000000000039820
 33. Cabanas-Valdés R., Calvo-Sanz J., Serra-Llobet P. et al. The effectiveness of massage therapy for improving sequelae in post-stroke survivors. A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(9):4424. DOI: 10.3390/ijerph18094424
 34. Tosun A., Türe S., Askin A. et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and neuromuscular electrical stimulation on upper extremity motor recovery in the early period after stroke: a preliminary study. *Top Stroke Rehabil* 2017;24(5):361–7. DOI: 10.1080/10749357.2017.1305644
 35. Cramer S.C., Richards L.G., Bernhardt J. et al. Cognitive deficits after stroke. *Stroke* 2023;54(1):5–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041775
 36. Draaisma L.R., Wessel M.J., Hummel F.C. Neurotechnologies as tools for cognitive rehabilitation in stroke patients. *Expert Rev Neurother* 2020;20(12):1249–61. DOI: 10.1080/14737175.2020.1820324
 37. Shah-Basak P., Boukrina O., Li X.R. et al. Targeted neurorehabilitation strategies in post-stroke aphasia. *Restor Neurol Neurosci* 2023;41(3-4):129–91. DOI: 10.3233/RNN-231344
 38. Черноволенько Е.П., Барулин А.Е., Курушина О.В. Немедикаментозные методы реабилитации при болезни Паркинсона с акцентом на БОС-терапию: обзор. *Коморбидная неврология* 2025;2(3):34–44. DOI: 10.62505/3034-185x-2025-2-3-34-44
 39. Черноволенько Е.П., Барулин А.Е., Курушина О.В. Non-drug rehabilitation methods for Parkinson's disease with an emphasis on biofeedback therapy: a review. *Comorbid Neurology* 2025;2(3):34–44. (In Russ.). DOI: 10.62505/3034-185x-2025-2-3-34-44
 40. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенько Е.П. Нейротрофическая терапия коморбидных больных с цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(8):112–9. DOI: 10.17116/jnevro202212208112
 41. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенько Е.П. Neurotrophic therapy of comorbid patients with cerebrovascular pathology and diabetes mellitus. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2022;122(8):112–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212208112
 42. Sekerdag E., Solaroglu I., Gursay-Ozdemir Y. Cell death mechanisms in stroke and novel molecular and cellular treatment options. *Curr Neuropharmacol* 2018;16(9):1396–415. DOI: 10.2174/1570159X16666180302115544
 43. George P.M., Steinberg G.K. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments. *Neuron* 2015;87(2):297–309. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.041
 44. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2010;4(1):20–8. Odnak M.M., Voznyuk I.A., Piradov M.A. et al. Multicenter (pilot) study of the efficacy of gliatilin in acute ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2010;4(1):20–8. (In Russ.).
 45. Виноградов О.И., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В. Применение холина алфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(1):43–5. Vinogradov O.I., Daminov V.D., Rybalko N.V. Use of choline alfoscerate (gliatilin) in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(1):43–5. (In Russ.).
 46. Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Глиатилин в лечении больных в восстановительном периоде мозгового инсульта. *Международный неврологический журнал* 2011;5(43):101–8. Mishchenko V.N., Lapshina I.A. Gliatilin in the treatment of patients in the recovery period of cerebral stroke. *Mezhdunarodny nevrologicheskij zhurnal* = International Neurological Journal 2011;5(43):101–8. (In Russ.).
 47. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Глиатилин в лечении постинсультных больных. *Международный неврологический журнал* 2016;4(82):25–31. Mishchenko T.S., Mishchenko V.N., Lapshina I.A. Gliatilin in the treatment of post-stroke patients. *Mezhdunarodny nevrologicheskij zhurnal* = International Neurological Journal 2016;4(82):25–31. (In Russ.).
 48. Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(3-2):10–4. Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Evzel'man M.A. et al. Efficacy of Cereton in acute ischemic stroke (results of the SUN study). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112(3-2):10–4. (In Russ.).
 49. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Вашкевич В.В. и др. Опыт применения церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2009;109(5-2):58–62. Builova T.V., Glotova M.E., Vashkevich V.V. et al. Experience of using Cereton in the rehabilitation of patients with hemorrhagic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2009;109(5-2):58–62. (In Russ.).

Вклад авторов

А.Е. Барулин, О.В. Курушина: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение рукописи;

Е.П. Черноволенко: сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи, итоговая переработка статьи.

Authors' contributions

A.E. Barulin, O.V. Kurushina: study concept and design, data analysis and interpretation, article writing, final article editing, final manuscript approval;

E.P. Chernovolenko: data collection, analysis and interpretation, article writing, final article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Барулин / A.E. Barulin: <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>

О.В. Курушина / O.V. Kurushina: <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Е.П. Черноволенко / E.P. Chernovolenko: <https://orcid.org/0000-0001-6517-9062>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Клиницист» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, артериальное давление (АД)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

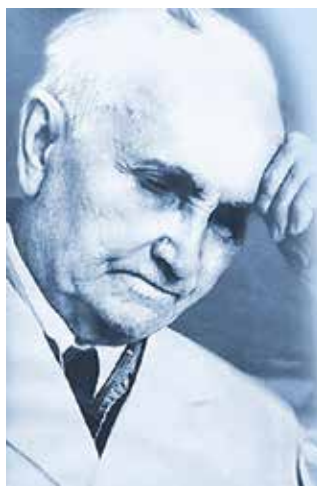
Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу klinitsist@gmail.com или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

2026



Глубокоуважаемые коллеги!

**Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова
Института Клинической Медицины
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
приглашает Вас принять участие во ВСЕРОССИЙСКОМ
КОНГРЕССЕ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

XIV НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

На Конгрессе ведущие эксперты в области терапии, ревматологии, кардиологии, неврологии, оториноларингологии и др. обсудят вопросы междисциплинарного сотрудничества и взаимодействия врачей различных специальностей с целью оптимизации подходов к ведению пациентов.

Большое внимание будет уделено проблемам ишемической и неишемической кардиологии, особенностям ведения пациентов с коморбидной патологией, эффективного контроля болевых синдромов в клинике внутренних болезней, а также актуальным вопросам терапии системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

В рамках конференции традиционно пройдет конкурс молодых ученых и студентов, где участники представляют интересные и/или редкие клинические случаи ревматических заболеваний, потребовавшие сложного дифференциально-диагностического поиска. Тезисы лауреатов будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале «Клиницист», включенном в перечень изданий ВАК.

Мероприятие предназначено для врачей основных терапевтических специальностей: терапевтов, ревматологов, кардиологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, эндокринологов, врачей общей врачебной практики, клинических фармакологов. Участников ждут два насыщенных и интересных научных дня конгресса, наполненных актуальными докладами, клиническими разборами, профессиональными дискуссиями и обменом практическим опытом.

Адрес проведения: Москва, отель «Рэдиссон Славянская», площадь Европы, д. 2

Мероприятие будет подано на аккредитацию по системе НМО.

Технический организатор конференции ООО «ЕВРОМЕДКОНГРЕСС»

www.medkongress.ru

Тел.: +7 495 787 40 84

E-mail: pr_emk1@medkongress.ru

**24-25
АПРЕЛЯ**



АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ + ЦИННАРИЗИН 20 МГ

ТАБЛЕТКИ

Двойной механизм
действия против
головокружения¹



Лечение симптомов
головокружения
различного генеза¹



1.Общая характеристика лекарственного препарата Арлеверт®

Базовая информация по применению лекарственного препарата Арлеверт® (дименгидринат 40 мг + циннаризин 20 мг) от 10.07.2024.

Показания к применению: симптоматическое лечение головокружения различного генеза. Препарат Арлеверт® показан для применения у взрослых в возрасте старше 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза: 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 недели. Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом. Препарат Арлеверт® следует принимать после еды для уменьшения раздражающего действия на слизистую желудка. **Противопоказания:** гиперчувствительность к циннаризину, дифенгидрамину, или другим антигистаминным средствам со сходной структурой, либо к любому из вспомогательных веществ; нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 25 мл/мин); нарушение функции печени тяжелой степени тяжести; закрытоугольная глаукома; судороги в анамнезе; подозрение на повышенное внутричерепное давление; злоупотребление алкоголем; задержка мочи вследствие заболеваний уретры и предстательной железы; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены). Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

RU_ARL_06_2025_V1_print. Дата одобрения: 22.08.2025.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: +7 (495)785-01-00, факс: +7 (495)785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

Для просмотра
полной информации
о лекарственном
препарате
ОТСКАНИРУЙТЕ
QR-КОД >

