

ISSN 2226-6704 (Print)  
ISSN 2411-6564 (Online)

2025 год

Архивъ  
• внутренней •  
медицины

The Russian Archives  
of Internal Medicine

TOM 15

№ 5



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна — к.м.н., доцент,  
Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)  
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)  
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.м.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)  
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, Российский университет медицины (Москва, Россия)  
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)  
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)  
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)  
Копелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)  
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)  
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)  
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)  
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)  
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)  
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)  
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии (Москва, Россия)  
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)  
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)  
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)  
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)  
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)  
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)  
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)  
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)  
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)  
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

Учредитель и издатель  
Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»  
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185  
Тел.: (495) 777-41-17  
E-mail: info@medarhive.ru

Генеральный директор  
Чернова Ольга Александровна  
o\_chernova@medarhive.ru

Адрес редакции  
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185  
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор  
Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)  
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант  
Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка  
Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы  
Бабяк Алина  
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 11.09.2025 года  
Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)  
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»  
ООО «Сам Полиграфист»  
г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5  
www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией  
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)  
Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru  
Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732  
DOI: 10.20514/2226-6704-2025-5



## THE EDITORIAL BOARD

**EDITOR-IN-CHIEF** — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF** — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor,  
 Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

## The Editorial Board

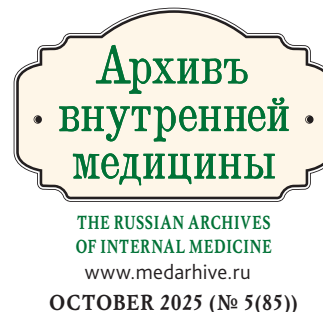
**Tatiana V. Adasheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Bayan A. Ainabekova** — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)  
**Zhanna E. Belaya** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)  
**Elena V. Biryukova** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Nikolai T. Vatutin** — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)  
**Kira V. Voronkova** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Tatyana V. Zaugonlikova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**Alexander A. Karabinenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Maria A. Karnaushkina** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry  
**Igor A. Karpov** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)  
**Natalya A. Kosheleva** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)  
**Andrey G. Malyavin** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Vladimir E. Medvedev** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)  
**Vadim P. Mikhin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)  
**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Victor S. Nikiforov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Andrey P. Rebrov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)  
**Rustam I. Saifutdinov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)  
**Ella Yu. Solovyeva** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)  
**Mikhail E. Statsenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)  
**Nataliya A. Suponeva** — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)  
**Olga N. Tkacheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Natalia A. Hohacheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)  
**Anna I. Chesnikova** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)  
**Alexander V. Yagoda** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)  
**Sergey S. Yakushin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Yury A. Vasyuk** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)  
**Grigory A. Ignatenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)  
**Vadim I. Mazurov** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Victor V. Maleev** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)  
**Evgeny L. Nasonov** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)  
**Ekaterina A. Troshina** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)  
**Alexander L. Khokhlov** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)  
**Evgeny V. Shliakhto** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal  
for health professionals

Included the List of the Russian  
reviewed scientific magazines  
in which the main scientific  
results of theses on competition  
of academic degrees  
of the doctor and candidate  
of science have to be published.



## FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC  
 107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B  
 info@medarhive.ru

## CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova  
 o\_chernova@medarhive.ru

## JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B  
 Phone: +7(495)777-41-17

## MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)  
 Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

## SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor,  
 the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

## PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

## ADVERTISING

Babiak Alina  
 reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 11.09.2025  
 Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,  
 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)  
 ISSN 2411-6564 (Online)

## Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»  
 Moscow, Volgograd Prospect, 42-5  
 www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific  
 Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2025-5

# СОДЕРЖАНИЕ

## Лекции

*О.Н. Сигитова, Е.В. Ефремова, А.Р. Богданова,  
М.И. Хасанова*  
Эволюция взглядов на патогенез и лечение иммуноглобулин А-нефропатии:  
что нового сегодня? ..... 325

## Оригинальные статьи

*Р.Ф. Гимранова, Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова,  
И.Л. Давыдкин, О.А. Рубаненко*  
Маркеры, определяющие риск развития сердечно-сосудистой токсичности  
на фоне проводимой противоопухолевой иммунохимиотерапии ..... 336

*В.В. Зорина, А.А. Карасева, Е.В. Гарбузова,  
А.Д. Афанасьева, С.В. Дума, А.В. Суханов,  
Е.В. Шахтинейдер, И.И. Логвиненко, Ю.И. Рагино*  
Характеристики психоневрологического фенотипа постковидного синдрома ..... 346

*С.Ю. Маймышева, Л.К. Каражанова, А.А. Чиныбаева,  
А.Ю. Орехов*  
Кластерный анализ в фенотипировании пациентов с тяжелой бронхиальной астмой ..... 358

*Е.Ю. Пономарева, Д.С. Седов*  
Инфекционный эндокардит у пациентов на программном гемодиализе ..... 367

## Разбор клинических случаев

*С.Н. Маршала, М.Д. Яровой, Т.Я. Чернобровкина,  
И.В. Семенякин, Е.В. Резник*  
Легкое течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом  
у пациентки со спондилоартритом, ассоциированным с HLA-B27 ..... 376

*А.В. Ягода, П.В. Корой, Д.П. Харченко,  
Н.Н. Гладких, И.П. Попова*  
Клинический случай VEXAS-негативного рецидивирующего полихондрита,  
ассоциированного с лимфоидной опухолью ..... 383

*Н.Г. Потешкина, Д.В. Фетцер, В.В. Варясин,  
Е.А. Ковалевская, М.Ю. Маслова, А.А. Карасёв,  
Э.В. Маркарова*  
Клинический случай спонтанной диссекции ветвей левой коронарной артерии  
у молодой женщины ..... 391

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ  
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (с 01 марта 2025 года):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

# CONTENT

## LECTURES

*O.N. Sigitova, E.V. Efremova, A.R. Bogdanova,  
M.I. Khasanova*

Evolution of Views on Pathogenesis and Treatment of Immunoglobulin A-Nephropathy:  
What's New Today? ..... 325

## ORIGINAL ARTICLE

*R.F. Gimranova, G.R. Gimatdinova, O.E. Danilova,  
I.L. Davydkin, O.A. Rubanenko*

Markers Determining the Risk of Cardiovascular Toxicity Against the Background  
of Antitumor Immunochemotherapy ..... 336

*V.V. Zorina, A.A. Karaseva, E.V. Garbuzova,  
A.D. Afanasyeva, S.V. Duma, A.V. Sukhanov,  
E.V. Shakhtschneider, I.I. Logvinenko, Yu.I. Ragino*

Characteristics of The Neuropsychiatric Phenotype of Postcovid Syndrome ..... 346

*S.Yu. Maimysheva, L.K. Karazhanova, A.A. Chinybaeva,  
A.Yu. Orekhov*

Cluster Analysis in Phenotyping Patients with Severe Bronchial Asthma ..... 358

*E.Yu. Ponomareva, D.S. Sedov*

Infective Endocarditis in Patients on Maintenance Hemodialysis ..... 367

## ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*S.N. Marshala, M.D. Iarovoi, T.Ya. Chernobrovkina,  
I.V. Semenyakin, E.V. Reznik*

Mild Course of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in A Patient  
with HLA-B27 Positive-Spondylarthritis ..... 376

*A.V. Yagoda, P.V. Koroy, D.P. Kharchenko,  
N.N. Gladkikh, I.P. Popova*

Clinical Case of VEXAS-Negative Recurrent Polychondritis Associated  
with Lymphoid Tumor ..... 383

*N.G. Poteshkina, D.V. Fetzer, V.V. Varyasin,  
E.A. Kovalevskaya, M.Yu. Maslova, A.A.  
Karasev, E.V. Markarova*

Clinical Case of Spontaneous Dissection of Branches of The Left Coronary Artery  
in A Young Woman ..... 391

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED  
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (from March 01, 2025):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>





DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-325-335

УДК 616.61-002-092-07-085.276

EDN: XNCRCB



О.Н. Сигитова<sup>1,4</sup>, Е.В. Ефремова<sup>2</sup>, А.Р. Богданова<sup>3</sup>,  
М.И. Хасанова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

<sup>3</sup> — ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

<sup>4</sup> — Казанская государственная медицинская академия — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань, Россия

## ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИИ: ЧТО НОВОГО СЕГОДНЯ?

O.N. Sigitova<sup>1,4</sup>, E.V. Efremova<sup>2</sup>, A.R. Bogdanova<sup>3</sup>, M.I. Khasanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

<sup>2</sup> — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

<sup>3</sup> — Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

<sup>4</sup> — Kazan State Medical Academy — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

## Evolution of Views on Pathogenesis and Treatment of Immunoglobulin A-Nephropathy: What's New Today?

### Резюме

Иммуноглобулин А-нефропатия является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире. Значительная эволюция взглядов на патогенез и лечение заболевания особенно заметна в последние годы в связи с появлением новых исследовательских данных. Доказано, что иммуноглобулин А-нефропатия развивается в результате изменения иммунного ответа слизистых оболочек, прежде всего носоглотки (тонзиллит) и желудочно-кишечного тракта. Российскую популяцию пациентов отличает высокая распространенность заболевания, более значительные клинико-морфологические проявления и темпы прогрессирования, более высокая протеинурия и распространенность артериальной гипертензии и более низкая почечная выживаемость, чем в азиатской и европейской популяциях. Иммуноглобулин А-нефропатия является одной из причин развития терминальной почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной почечной терапии методами диализа и трансплантации почки, что требует более активного подхода к терапии. Базисом ведения пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией, в соответствии с клиническими рекомендациями, является поддерживающая терапия, включающая изменение образа жизни, коррекцию диеты, а также медикаментозную терапию ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Методами лечения, позволяющими уменьшить воспаление в клубочках, являются иммуномодулирующая и противовоспалительная терапия. В представленной лекции изложены основанные на результатах клинических исследований современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение (в том числе, на тонзиллэктомию, применение рыбьего жира и различные методы иммуносупрессивной терапии).

**Ключевые слова:** диагностика, иммуносупрессивная терапия, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

### Конфликт интересов

Соавтор статьи Ефремова Е.В. является сотрудником журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ефремова Е.В. не участвовала в принятии решения о публикации этой статьи.

Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Статья получена 26.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 21.05.2025 г.

Принята к публикации 20.06.2025 г.

**Для цитирования:** Сигитова О.Н., Ефремова Е.В., Богданова А.Р. и др. ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИИ: ЧТО НОВОГО СЕГОДНЯ? Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 325-335. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-325-335. EDN: XNCRCB

## Abstract

Immunoglobulin A nephropathy is the most common immune glomerulopathy in the world. Significant evolution of views on the pathogenesis and treatment of the disease is especially noticeable in recent years due to the emergence of new data on the pathogenesis. It has been proven that immunoglobulin A nephropathy develops as a result of changes in the immune response of the mucous membranes, primarily the nasopharynx (tonsillitis) and gastrointestinal tract. The Russian population of patients is distinguished by its high prevalence, more significant clinical and morphological manifestations and rates of progression, higher proteinuria and prevalence of arterial hypertension and lower renal survival than in Asian and European populations. Immunoglobulin A nephropathy is one of the causes of terminal renal failure and the need for renal replacement therapy using dialysis and kidney transplantation, which requires a more active approach to therapy. The basis for managing patients with immunoglobulin A nephropathy, in accordance with clinical guidelines, is supportive therapy, including lifestyle changes, dietary correction, and drug therapy with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors. Treatment methods that reduce glomerular inflammation include immunomodulatory and anti-inflammatory therapy. This lecture presents modern views on pathogenesis, diagnostics, and treatment (including tonsillectomy, fish oil, and various immunosuppressive therapy methods) based on clinical research results.

**Key words:** *diagnostics, immunosuppressive therapy, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors*

## Conflict of interests

The co-author of the article, E.V. Efremova, is an employee of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. E.V. Efremova did not participate in the decision to publish this article.

The authors did not declare any other conflicts of interest

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.02.2025

Reviewer approved 21.05.2025

Accepted for publication on 20.06.2025

**For citation:** Sigitova O.N., Efremova E.V., Bogdanova A.R. et al. Evolution of Views on Pathogenesis and Treatment of Immunoglobulin A-Nephropathy: What's New Today? The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 325-335. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-325-335. EDN: XNCRCB

БМИ — болезнь минимальных изменений, БПНС — быстро прогрессирующий нефритический синдром, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГКС — глюкокортикостероиды, ГХ — гидроксихлорохин, ГН — гломерулонефриты, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспорта-2, ИГАН — иммуноглобулин А-нефропатия, ИК — иммунные комплексы, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КР — клинические рекомендации, ММФ — микофенолата мофетил, ОПП — острое повреждение почек, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, ТЭ — тонзиллэктомия, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦФ — циклофосфамид, Gd-IgA1 — галактозодефицитный иммуноглобулин A1, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов при Болезни Почек), FDA — Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

## Введение

Иммуноглобулин А-нефропатия (ИГАН) впервые описана Ж. Берже в 1968 году [1]. Нефропатия, связанная с иммуноглобулином А — это иммуноопосредованное заболевание клубочков с высоким риском развития почечной недостаточности. Долгие годы считалось, что ИГАН, описанная Ж. Берже как мезангиальный нефрит с гематурией, имеет доброкачественное течение. Однако в настоящее время доказано, что заболевание часто имеет прогрессирующее течение с достижением терминальной почечной недостаточности. Об этом свидетельствуют опубликованные в последние годы данные, в частности, медиана почечной выживаемости пациентов с ИГАН в Великобритании составила 11,4 года, а средний возраст почечной недостаточности/смерти — 48 лет. [2]. В Японии 50 % пациентов с 30-летней длительностью ИГАН имеют почечную недостаточность [3]. Российскую популяцию пациентов с ИГАН отличают более выраженные клинико-морфологические проявления и более быстрые темпы прогрессирования, чем у пациентов другой этнической принадлежности или географической местности [4].

Последние клинические рекомендации (КР) по диагностике и лечению ИГАН — национальные [5] и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов при Болезни Почек [6] опубликованы в 2021 году. Однако за прошедший после принятия КР период времени появились новые данные об отдельных звеньях патогенеза ИГА и предложены перспективные методы терапии, которые доступны для применения в клинической практике уже в настоящее время.

Сегодня препаратами первого выбора при проведении модифицирующей течение болезни иммуносупрессивной терапии (ИСТ) являются глюкокортикостероиды (ГКС), эффективность которых подтверждена с позиции доказательной медицины [7]. Однако применение ГКС, даже относительно низких доз, в том числе в сочетании с противомикробной профилактикой, несет риск побочных эффектов и плохой переносимости. Новые данные о роли иммунной системы слизистой оболочки кишечника и цитокинов, стимулирующих В-клетки, в патогенезе заболевания, а также об участии альтернативного и лектинового путей комплемента



в повреждении клубочков, стимулируют изучение новых подходов к лечению ИГАН. В частности, разработан новый метод ИСТ терапии с доставкой ГКС в подвздошную кишку, что обеспечивает эффективность терапии и позволяет снизить риск токсичности. Появились новые препараты для нефропротективной терапии — ингибиторы натрий-глюкозного транспорта-2 (иНГЛТ-2) с доказанной эффективностью [8, 9].

## Цель

Информировать специалистов терапевтического профиля о современных взглядах на патогенез, методы диагностики и лечения ИГАН в соответствии с последними международными и национальными клиническими рекомендации (2021 г.), а также о методах терапии, разработанных за последние годы.

## Эпидемиология

ИГАН является наиболее распространенной среди первичных гломерулонефритов (ГН) во всем мире [1, 10]. Распространенность морфологически подтвержденных ИГАН в России среди всех нефробиопсий за период 2009-2014 гг. составила 19,6%, за 2014-2019 гг. — 23,6%; а среди первичных гломерулопатий за эти же периоды, соответственно, 32,1 % и 41,2 %, и имела тенденцию к повышению за период с 1999 по 2019 гг. [4]. Результаты исследования Добронравова В.А. с соавт. (2019г.) позволили сделать вывод о высокой распространенности ИГАН в России, сопоставимой с таковой в странах Азии (28-58 % от всех гломерулонефритов в Китае и до 47 % в Японии), и превышающей распространенность в Европе, которая составляет от 10 до 35 % от всех гломерулонефритов [11].

## Возраст, пол

Заболевание чаще диагностируется в возрасте 20-40 лет [1]. Встречается в Восточной Азии с равной частотой у мужчин и женщин, в Европе и Северной Америке — у мужчин в 3 раза чаще [12]. По данным ретроспективного исследования (2019 г.) в России возраст пациентов с первичной ИГАН составил 34±12 лет с некоторым преобладанием мужчин (55 %) [4].

## Патогенез

ИГАН — иммунокомплексное заболевание с образованием иммунных комплексов (ИК), в которых аутоантигеном является галактозо-дефицитный иммуноглобулин A1 (Gd-IgA1), образующийся в результате ослабленного гликозилирования отдельных участков этого иммуноглобулина. К повышению продукции слабо гликозилированных IgA1 со свойствами аутоантигена приводит избыточная антигенная стимуляция клеток ткани миндалин ротоглотки при хроническом тонзиллите и клеток дистального отдела тонкого кишечника при его воспалении с активацией классического и альтернативного, в том числе лектинового, путей комплемента. Т-независимая продукция IgA на

слизистых оболочках регулируется цитокинами, в том числе лигандом, индуцирующим пролиферацию и фактором, активирующим В-клетки. ИК, связываясь с особыми рецепторами, расположенными на мезангиocyтах почечного клубочка, приводят к его повреждению с активацией выработки клетками почек цитокинов и факторов роста, с развитием определенных морфологических изменений. Провоцирующими факторами данного процесса являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей, острые инфекционные или вирусные гастроэнтериты, другие инфекции, вакцинация, ультрафиолетовое облучение [5, 13].

Исследованиями последних лет доказана роль микробиоты желудочно-кишечного тракта и пищевых антигенов в качестве триггеров образования недогликозилированного IgA1 [17]. Выявлена взаимосвязь между нарушением микробиоты кишечника и развитием ИГАН [14], а также между численностью определенных микробов и уровнем протеинурии [15]. Роль кишечной микробиоты в патогенезе ИГАН подтверждается при модуляции кишечной микробиоты посредством трансплантации фекальных бактерий пациентам, в частности в китайской популяции [16], которая привела через 6 месяцев к снижению суточной протеинурии на 50 %, повышению сывороточного альбумина и стабилизации функции почек. У пациентов с ИГАН также обнаружена генетическая предрасположенность иммунной системы слизистой оболочки кишечника к развитию патологии [17].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) могут быть причиной вторичной ИГАН и повышают риск ее прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности [18]. Одним из факторов, предрасполагающих к развитию ИГАН при ВЗК, является повышенная проницаемость кишечника. Однако при первичной ИГАН повышение кишечной проницаемости также коррелировало с увеличением уровня IgA-иммунных комплексов в сыворотке крови [19].

Развитие ИГАН может спровоцировать образование антител класса IgA к пищевым антигенам: бычьему сывороточному альбумину и β-лактоглобулину коровьего молока, глютену (при употреблении в пищу глютен-содержащих продуктов — пшеницы, ржи и ячменя) [20]. Более того, выявлены анти-tTG2 в мезангии почек у пациента с ИГАН и целиакией, а соблюдение безглютеновой диеты приводило к ремиссии как целиакии, так и ИГАН [21].

На основании новых данных о патогенезе ИГАН открылись новые перспективы в подходах к лечению этого заболевания, появились и продолжают исследоваться новые препараты и методы лечения заболевания, в том числе направленные на блокаду альтернативного и лектинового путей активации комплемента.

## Клинические варианты ИГАН:

- первичная ИГАН;
- вторичная ИГАН, развивающаяся при системных заболеваниях;
- ИГА-васкулит или болезнь Шенляйн-Геноха.

ИГАН может протекать без клинических проявлений — с минимальной эритроцитурией, или в виде

синфарингитной макро- или микрогематурии, с минимальной или с более выраженной протеинурией, а также с нефритическим или нефротическим синдромом, или иметь быстропрогрессирующее течение [22]. Клиническая манифестация любой ИГАН может быть в виде нефритического синдрома (острого, быстропрогрессирующего, хронического), а также нефротического синдрома — при развитии ассоциированной подоцитопатии.

## Диагностика

Диагноз ИГАН достоверно может быть установлен только по результатам морфологического исследования нефробиоптата, поскольку клинических (сывороточных, мочевых) биомаркеров заболевания в настоящее время нет [6]. Как правило, диагностика ИГАН включает:

1. Клиническое обследование, которое позволяет предположить ИГАН.
2. Исключение вторичных причин ИГАН.
3. Морфологическое исследование для верификации диагноза и уточнения степени его активности/склероза.

1. При клиническом обследовании выявляются симптомы, подозрительные на ИГАН: потемнение мочи (гематурия), особенно после фарингита, респираторных инфекций; олигурия или полиурия с никтурией (возможно отсутствие нарушений мочеиспускания). В анамнезе или в медицинской документации можно обнаружить эпизоды гематурии и протеинурии, нефритического или нефротического синдрома; инфекции носоглотки (хронические тонзиллит, фарингит) и/или воспалительные заболевания кишечника. При физикальном обследовании диагностический поиск должен быть направлен на выявление отеков, артериальной гипертензии, симптомов уремии, а также заболеваний, которые могут быть причиной вторичной ИГАН. При лабораторном исследовании в моче обнаруживаются дисморфные эритроциты, альбуминурия/протеинурия, снижение или повышение осмотической плотности мочи. В крови повышен уровень IgA, возможны проявления почечной недостаточности: азотемия, нарушения концентрации электролитов и кислотно-щелочного равновесия. Инструментальная диагностика заболевания проводится в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП) [22, 23].

2. Поиск заболеваний, которые могут быть причиной вторичной ИГАН: болезни печени (цирроз, вирусный гепатит С, неалкогольный стеатогепатит), целиакия, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), вирусные инфекции (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловирус, вирусы гепатитов В и С), другие инфекции разной этиологии (болезнь Лайма, хламидийные пневмонии, малярия, шистосомоз), аутоиммунные и ревматические болезни (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, герпетиформный дерматит, синдром Шегрена), псориаз, заболевания респираторного тракта (хронический альвеолит, идиопатический фиброз легких, муковисцидоз), опухоли (IgA-миелома, лимфомы, рак легкого, почечно-клеточный рак) [5].

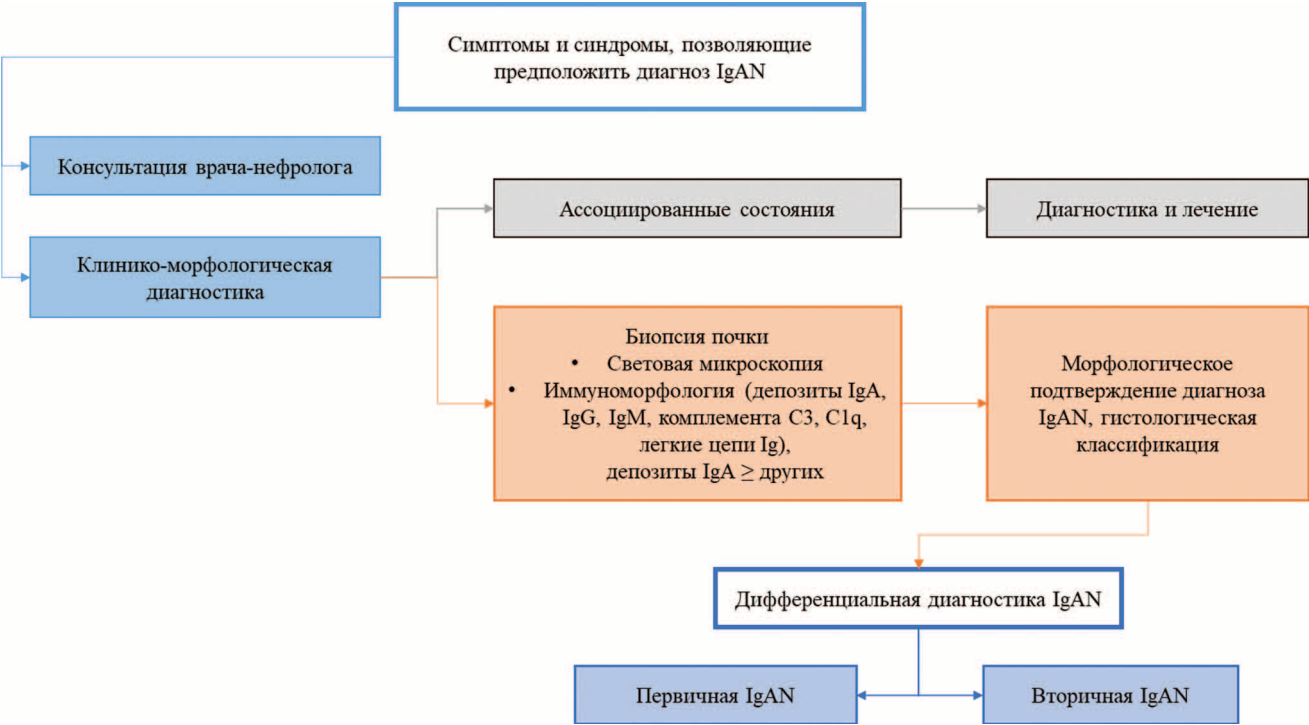
3. Окончательный диагноз ИГАН устанавливается на основании морфологического исследования биоптата почки. Гистоморфологическое исследование нефробиоптата с применением данных световой микроскопии, иммунофлюоресцентного исследования и электронной микроскопии является золотым стандартом диагностики ИГАН или, как минимум, световой микроскопии и иммуноморфологического исследования, с оценкой гломерулярных депозитов: IgA, IgM, IgG, фракций компонента (C3, C1q) и легких цепей Ig (каппа, ламбда) [23,24] для использования результатов исследования в диагностике и оценке прогноза болезни [6, 24]. При этом критерием диагноза является преобладание гломерулярных депозитов IgA [25] (рис.1).

Оценка нефробиоптата в соответствии с рекомендациями KDIGO осуществляется с применением модифицированной Оксфордской классификации — шкалы MEST-C по пяти параметрам (M,E,S,T,C), где M — выраженность мезангиальной пролиферации, E — выраженность эндокапиллярной пролиферации, S — наличие сегментарного гломерулосклероза или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка, T — выраженность тубулярной атрофии/интерстициального фиброза, C — наличие клеточных или фиброзно-клеточных полулуний [26], в России данная шкала пока не валидизирована. Оценка по шкале дает информацию по активности и склерозу, позволяет прогнозировать исход заболевания [27]. Алгоритм диагностики ИГАН представлен на рисунке 1.

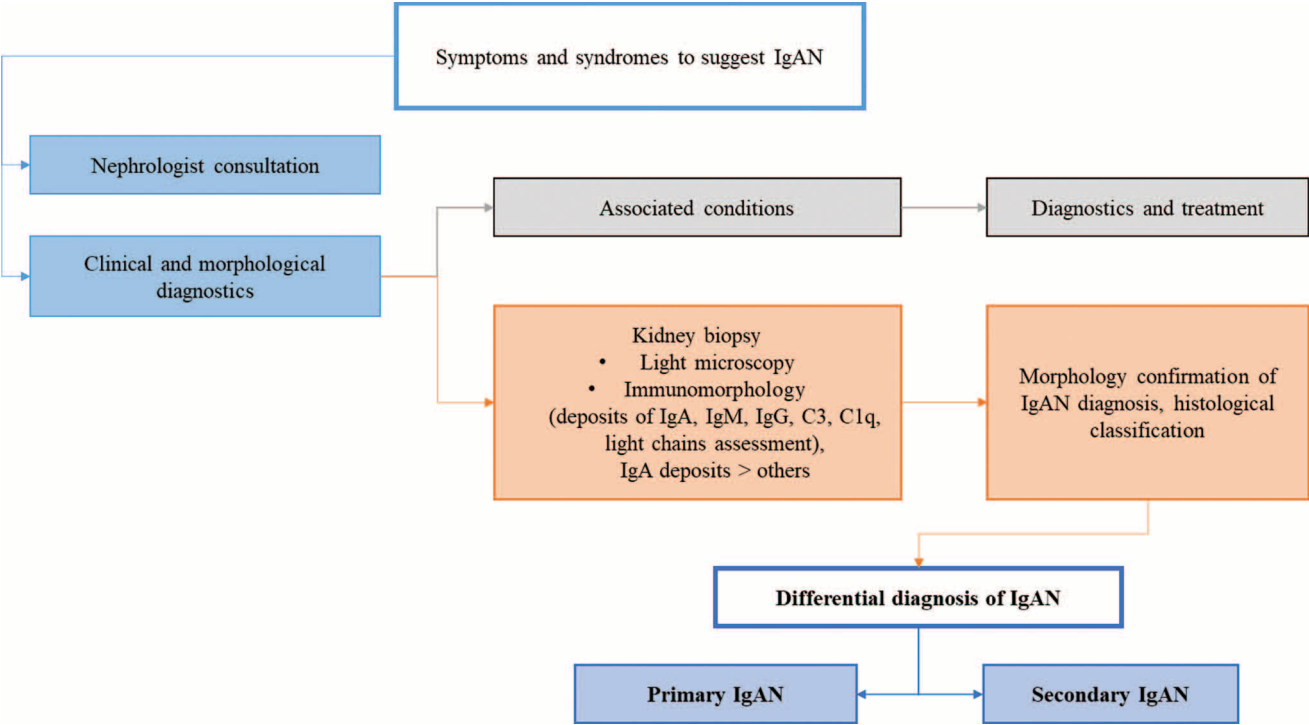
## Течение, прогноз

Развитие почечной недостаточности у 20-40 % пациентов с ИГАН наблюдается в течение 10-20 лет после начала заболевания [1, 28]. Клинические данные, такие как протеинурия и азотемия, повышают риск прогрессирования. У пациентов с минимальной протеинурией отмечается низкий риск прогрессирования, при выраженной протеинурии и/или повышенном уровне креатинина в крови терминальная почечная недостаточность развивается через 10 лет у 15-25 %, через 20 лет — у 20-30 % пациентов [29].

Для оценки прогноза в настоящее время не существует валидированных прогностических биомаркеров ИГАН, кроме расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и протеинурии. Более точно для оценки прогноза ИГАН, кроме клинических данных, помогут гистологические данные на момент биопсии. ИГАН рецидивировать в 20-60 % трансплантатов. Возможна оценка риска прогрессирования ИГАН у взрослых с применением онлайн-калькулятора [30] с учетом на момент биопсии таких показателей как возраст пациента (лет), pСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), артериальное давление (АД) систолическое и диастолическое (мм рт.ст.), суточная протеинурия (г/сут), информация о применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА) и проведении ИСТ до или во время биопсии; данные гистологического исследования по шкале MEST; раса пациента. Для расчета риска необходимо также ввести



**Рисунок 1.** Алгоритм диагностики иммуноглобулин А-нефропатии [5]  
Примечание: IgAN — иммуноглобулин А-нефропатия



**Figure 1.** Diagnostics of IgA-nephropathy [5]  
Notes: IgAN — immunoglobulin A-nephropathy

количество месяцев после биопсии (максимально — 80). Однако подчеркивается, что оценка прогноза ИГАН по данной шкале не может быть основанием для применения какой-либо схемы лечения [31]. Рецидив заболевания приводит к ухудшению функции и потере трансплантата в 1,3-16 % случаев [32].

**Терапия ИГАН** принято делить на поддерживающую, направленную на замедление или предотвращение почечной недостаточности [33], и противовоспалительную или **модифицирующую** течение заболевания, направленную на снижение активности заболевания. Лечение необходимо начинать как можно раньше [34].

## Поддерживающая/ нефропротективная терапия

**Включает изменения образа жизни:** физические упражнения, отказ от курения, контроль веса. Рекомендовано ограничение потребления натрия — менее 2 г натрия в день (нет данных о влиянии других диетических рекомендаций на исходы ИГАН).

**Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).** Необходимо оценить риск сердечно-сосудистых заболеваний и начать лечение. Систолическое артериальное давление (САД) следует поддерживать на уровне  $\leq 120$ – $130$  мм рт. ст. и диастолическое (ДАД)  $\leq 80$  мм рт. ст. Приоритет отдается ингибиторам РААС, применение которых замедляет темпы снижения функции почек у пациентов с ИГАН по сравнению с отсутствием терапии или препаратами других групп [35].

Пациентам с протеинурией более 0,5 г/день, даже без гипертонии, рекомендуется назначать ингибиторы РААС: иАПФ либо БРА в максимально переносимых терапевтических дозах с целью снижения протеинурии, что ассоциируется с замедлением прогрессирования ХБП [36]. Дозы ингибиторов РААС при хорошей переносимости должны быть максимальными, так как нефропротективный эффект достигается при полнodoзовой терапии [37]. Пациенты в период поддерживающей терапии должны регулярно проходить обследование (каждые 4–8 недель): уровень калия, креатинина сыворотки крови.

**Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2, SGLT2) — дапаглифлозин или эмпаглифлозин** назначаются в дополнение к ингибиторам РААС при протеинурическом варианте ИГАН с целью нефропротекции. Их применение существенно снижает риски фатальных и нефатальных событий у пациентов с ХБП недиабетической этиологии [22]. Дапаглифлозин показал нефропротективный эффект — снижение альбуминурии в среднем на 26 %, замедление прогрессирования ХБП, снижение смерти от почечной или сердечной недостаточности — в исследовании DAPA-CKD [38]. Дапаглифлозин недавно стал дополнением к поддерживающей терапии при ИГАН, поскольку заметно замедляет прогрессирование ИГАН [39]. Эмпаглифлозин также доказал аналогичные эффекты в исследовании EMPA-Kidney [40], в котором 12 % от числа исследуемых пациентов составили пациенты с ИГАН [41]. Полученные результаты подтверждены в обзорах [42]. В то же время безопасность совместного применения ингибиторов SGLT2 с иммуносупрессией в настоящее время неизвестна.

**Рыбий жир** в предыдущих КР был рекомендован при ИГАН, в последних национальных КР данный вопрос не обсуждался ввиду противоречивых данных о его эффективности. По данным РКИ при лечении пациентов с ИГАН с протеинурией рыбьим жиром (от 2,5 до 3 г/сут в течение 6 лет) произошло замедление снижения функции почек [43]. Однако в другом рандомизированном клиническом исследовании, положительный эффект не подтвердился [44]. В ряде более мелких РКИ также не доказана польза от лечения пациентов с ИГАН рыбьим жиром, как и в мета-анализе исследований [45].

Пациентам с первичной ИГАН рекомендуется лечение клинически значимого инфекционного и/или аутоиммунного воспаления слизистых любой локализации до ремиссии болезни [46]. У пациентов с вторичной ИГАН без признаков БПНС, нефротического синдрома, выраженной пролиферативной активности и/или клеточных полулуний рекомендуется лечение основного патологического процесса с целью достижения ремиссии болезни. При лечении целиакии и воспалительных заболеваний кишечника у некоторых пациентов происходит разрешение клинико-морфологических проявлений ИГАН. Антиагреганты и антикоагулянты не рекомендуются в лечении ИГАН, так как нет документированных доказательств их эффективности.

**Тонзиллэктомия (ТЭ).** Частое развитие ИГАН после или на фоне фарингита (феномен синфарингитной гематурии) может быть основанием для проведения ТЭ. В национальных КР (2021 г.) пациентам с первичной ИГАН, которым запланировано лечение ГКС (моно- или в комбинации с ЦФ или ММФ), рекомендуется до или после терапии ГКС, в отсутствие противопоказаний, выполнение ТЭ, однако доказательная база эффективности ТЭ основана, главным образом, на азиатских исследованиях, и только на одном когортном исследовании у пациентов с ИГАН в России [4]. Исследования в Японии показали улучшение почечной выживаемости и частичную или полную ремиссию после изолированной ТЭ или в сочетании с пульс-терапией ГКС [47], поэтому KDIGO (2021 г.) считают возможным ТЭ с одновременным применением ГКС у пациентов японской популяции.

## Модифицирующая/иммуно- супрессивная терапия (ИСТ)

Назначается пациентам с высоким риском прогрессирования ИГАН с целью достижения ремиссии болезни и снижения темпов прогрессирования. В настоящее время с позиции доказательной медицины при ИГАН подтверждена эффективность только глюкокортикостероидов (ГКС), что отражено как в зарубежных, так и национальных КР [5,6,48].

Поскольку ИСТ при ИГАН часто сопровождается высоким риском инфицирования или побочных эффектов, рекомендуется до начала терапии оценить риск таких осложнений и осуществить их профилактику в соответствии с КР.

Эффективность и токсичность метилпреднизолона изучались у пациентов с ИГАН в рандомизированном клиническом исследовании TESTING-1, но работа была прекращена досрочно из-за высокого уровня инфекционных осложнений. В следующем исследовании TESTING-2 сниженная доза метилпреднизолона до 0,4 мг/кг/день назначалась в течение 2 месяцев, с последующим снижением в течение 6–9 месяцев [49] и была дополнена проведением противомикробной профилактики сульфаметоксазолом или триметопримом. Различий в эффективности получено не было, но произошло снижение числа побочных эффектов и инфекций [50].

В исследовании «Интенсивная поддерживающая терапия плюс иммуносупрессия при IgAN» пациенты



европейской популяции после 6-месячного периода поддерживающей терапии [51] получали либо только поддерживающую терапию, либо в сочетании с ИСТ. В группе с ИСТ снизился уровень протеинурии и увеличилась частота ремиссий без различий в уровне рСКФ [52].

**Глюкокортикостероиды** доказали эффективность при ИГАН [48, 49, 53]. С применением ГКС связано значительное увеличение вероятностей развития ремиссии и снижения развития терминальной почечной недостаточности. ГКС длительностью 6 месяцев рекомендованы пациентам с первичной ИГАН и протеинурией  $>1$  г/сутки при неэффективности ренопротективной терапии в течение 3 месяцев [54]: 2 месяца в дозе 0,4–0,6 мг/кг/сутки (не более 40 мг), с 3-го месяца — ежемесячное снижение дозы на 20 % вплоть до отмены. ГКС более эффективны при протеинурии более 2 г/сутки [4].

Применение системных ГКС при ИГАН приводит к повышенному риску их токсического воздействия у пациентов с рСКФ  $<50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В соответствии с национальными КР (2021 г.) рекомендуется избегать их применения у пациентов с рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, с сахарным диабетом, ожирением, латентной инфекцией (например, вирусным гепатитом, туберкулезом или ВИЧ), активной язвенной болезнью, тяжелым остеопорозом или неконтролируемыми психическими расстройствами [5]. У таких пациентов лечение в первую очередь должно быть направлено на поддерживающую терапию, а не на применение системных ГКС. При лечении ГКС в дозе, эквивалентной дозе преднизолонa  $\geq 0,5$  мг/кг/сут, необходимо проводить профилактику пневмоцистной пневмонии наряду с гастропротекцией и профилактикой остеопороза [55].

**Будесонид** — ГКС, оказывающий противовоспалительный эффект при прямом воздействии на кишечную лимфоидную ткань (GALT) при таргетной доставке в терминальную часть подвздошной кишки. Будесонид покрыт кишечнорастворимой оболочкой, одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) для лечения пациентов с ИГАН с высоким риском прогрессирующего снижения функции почек. В исследовании NeflgArd изучено влияние препарата (будесонид/Nefeson) на пациентах с первичной ИГАН, подверженных риску развития терминальной стадии почечной недостаточности, в кишечнорастворимой оболочке в дозе 16 мг в течение 9 месяцев, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Снижение протеинурии в группе будесонида оказалось на 48 % больше при меньшей частоте побочных эффектов, свойственных ГКС, которые включали более высокий уровень гипертонии, отеки и акне, без повышения риска инфекционных осложнений [56]. При назначении будесонида также необходима осторожность у пациентов с ожирением или сахарным диабетом.

**Применение других препаратов ИСТ при ИГАН.** В большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) не было показано преимуществ других препаратов, в том числе в комбинации с ГКС, перед монотерапией ГКС [57]. Также нет данных, подтверждающих эффективность или меньшую токсичность альтер-

нирующих режимов приема ГКС или приема сниженной дозы. Однако национальные КР допускают возможность применения комбинированной ИСТ в отдельных случаях ИГАН, не поддающихся лечению ГКС [5].

**Гидроксихлорохин (ГХ).** В национальных КР (2021 г.) рекомендуется рассмотреть применение ГХ для снижения протеинурии и индукции ремиссии болезни у пациентов с сохранением протеинурии  $>1$  г/сутки в течение 3-х месяцев ренопротективной терапии, при отсутствии БПНС и других противопоказаний: внутрь в течение 6 месяцев по 200 мг два раза в день для рСКФ  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 100 мг перорально 3 раза в день при рСКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 100 мг перорально 2 раза в день при рСКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 100 мг в день при снижении рСКФ на  $>25$  % или до  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с учетом вероятных побочных эффектов. KDIGO (2021 г.) рекомендуют применение ГХ только у пациентов китайской популяции в связи с подтвержденной эффективностью по результатам наблюдений и РКИ. Данные по применению ГХ у пациентов европеоидной расы пока отсутствуют [58].

**Микофенолата мофетил (ММФ) в комбинации с ГКС** рекомендуется рассмотреть для снижения протеинурии, индукции ремиссии и снижения риска прогрессирования у пациентов с первичной ИГАН и протеинурией  $>1$  г/сутки, рСКФ  $>30$  мл/мин и наличием мезангиальной пролиферации и/или полулуний, но без признаков БПНС, до 6 месяцев. Ориентировочный режим дозирования: индукционная терапия — внутрь 1,5 г/сутки (по 750 мг 2 раза в день); поддерживающая — 0,75–1,0 г/сутки (в 2 приема). Доза ГКС внутрь 0,4–0,6 мг/кг/сутки в течение двух месяцев, затем в течение четырех месяцев снижение суточной дозы на 20 % каждый месяц. KDIGO (2021 г.) рекомендуют применение ММФ только у пациентов китайской популяции, у которых он сохраняет функцию почек и позволяет снизить экспозицию ГКС, однако у пациентов европеоидной расы препарат не показал положительных результатов [59].

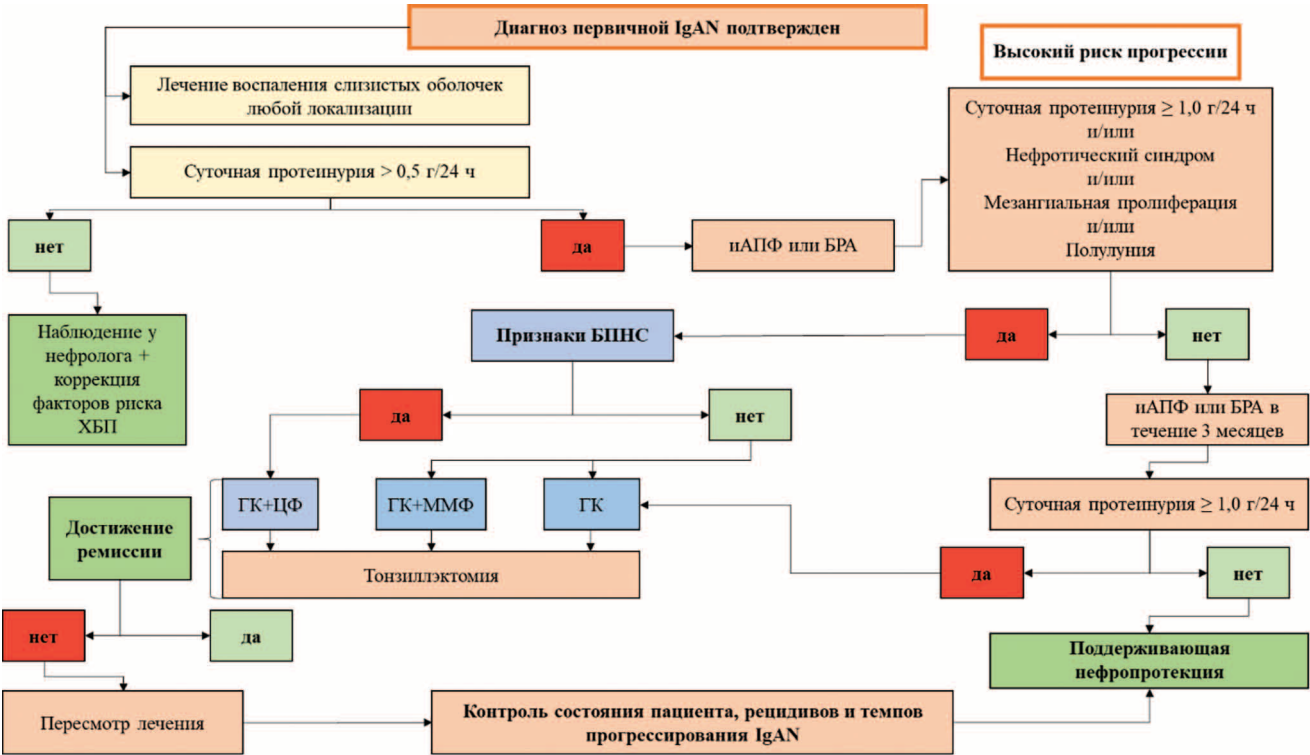
**Циклофосфамид (ЦФ).** У пациентов с первичной или вторичной ИГАН с БПНС на фоне выраженной пролиферативной активности и/или клеточных полулуний по данным гистоморфологии можно обсудить назначение ГКС в сочетании с ЦФ для индукции ремиссии болезни и снижения темпов ее прогрессирования [60].

**Другие иммунодепрессанты, в том числе азатиоприн, ритуксимаб и ингибиторы кальциневрина, не рекомендованы к применению** (KDIGO, 2021), так как они не показали клинической эффективности при ИГАН [33].

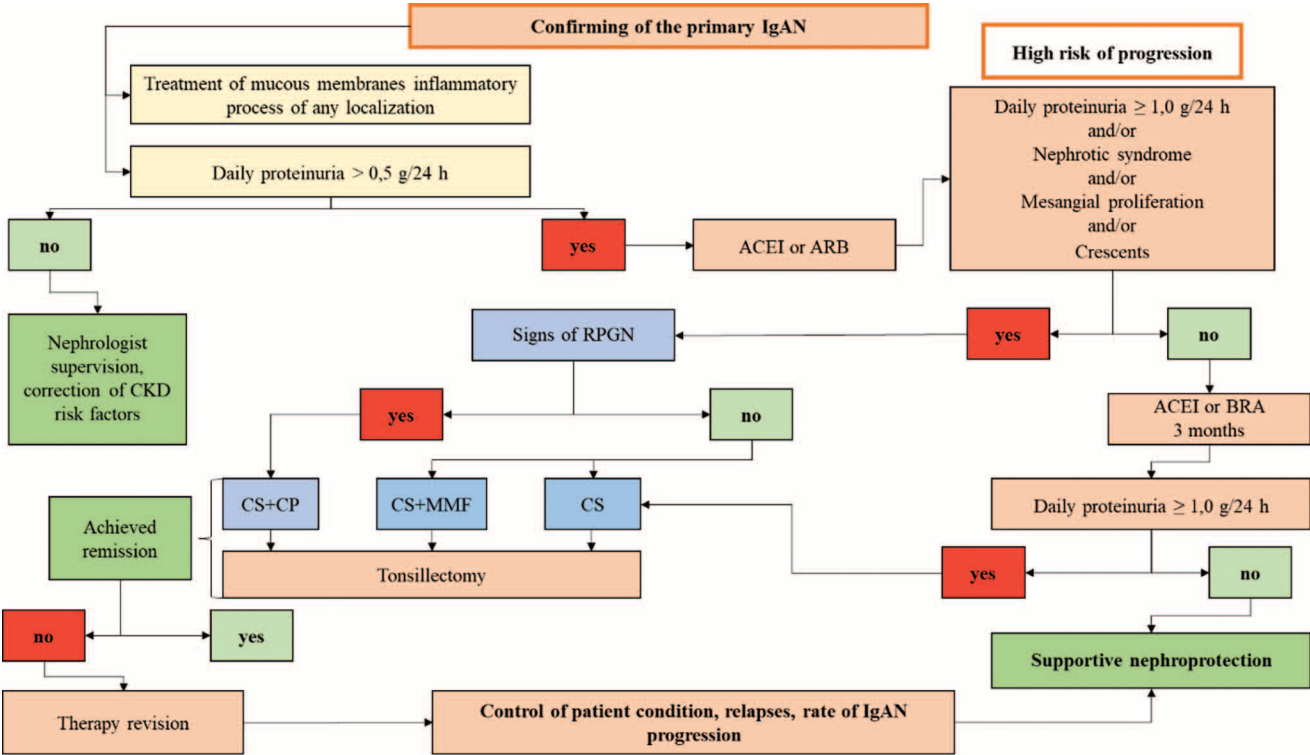
**Ритуксимаб** по данным систематического обзора наблюдательных исследований (в отсутствие РКИ) может быть полезным для индукции ремиссии заболевания и снижения иммуносупрессивной нагрузки у пациентов с ИГА-васкулитом, резистентных к ГКС или другим препаратам ИСТ, или при противопоказаниях к ним. Режим дозирования препарата: 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, 4 введения или 1000 мг 1 раз в 2 недели, 2 введения [61].

Алгоритм ведения и лечения пациентов на основании национальных КР (2021 г.) представлен на рисунке 2.





**Рисунок 2.** Ведение и лечение пациентов с IgA-нефропатией [5]  
Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БПНС -быстропрогрессирующий нефротический синдром; BRA — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ГК — глюкокортикостероиды; ММФ — микофенолата мофетил; ХБП — хроническая болезнь почек; ЦФ — циклофосфамид; IgAN — иммуноглобулин А-нефропатия



**Figure 2.** Management of patients with IgA nephropathy [5]  
Note: ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB — angiotensin II receptor blockers; CS — corticosteroids; CP- cyclophosphamide; mycophenolate mofetil — MMF; RPGN –rapidly progressive glomerulonephritis; CKD — chronic kidney disease; IgAN — immunoglobulin A-nephropathy

Ряд перспективных препаратов, способных подавлять выработку ИГА и контролировать воспаление клубочков, а также замедлять прогрессирование ИГАН, в настоящее время исследуются, это антагонисты рецепторов эндотелина А (спарсентан и атрасентан), моноклональные антитела; множество препаратов, ингибирующих различные стадии каскада комплемента, включая С3 (пегцетакоплан), С5 (цемдизиран и равулизумаб)

и рецептор C5a (авакопан), которые могут уменьшить протеинурию при IgAN. Проводятся исследования препаратов, направленных на факторы альтернативного пути (иптакопан) и блокаду лектинового пути комплемента (нарсоплимаб), и первые результаты подтверждают их положительное влияние на протеинурию [62].

## Заключение

ИГАН является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире и в России, является одной из причин развития терминальной почечной недостаточности. Задача врачей первичного звена — улучшить клиническую диагностику и направить пациента на нефробиопсию для постановки окончательного морфологического диагноза. Не следует ограничиваться сложившейся практикой только клинической диагностики и посиндромного лечения. Тактика ведения всех пациентов с ИГАН начинается с поддерживающей (нефропротективной) терапии, включающей изменение образа жизни, коррекцию диеты, а также медикаментозную терапию ингибиторами РААС и ингибиторами ИАПВ (дапаглифлозин или эмпаглифлозин). При высоком риске прогрессирования ИГАН назначается иммуносупрессивная терапия, в основном ГКС, имеющие наибольшую доказательную базу. Другие препараты ИСТ в настоящее время не имеют достаточной эффективности, но в случаях высокого риска прогрессирования ИГАН, в соответствии с национальными КР (2021) могут быть назначены в комбинации с ГКС при отсутствии эффекта от предшествующих методов поддерживающей или ГКС-терапии. Инновационным методом иммуномодулирующей терапии, предложенным в последние годы после выхода КР KDIGO и национальных КР (2021), является применение ГКС будесонида в кишечнорастворимой оболочке с таргетной доставкой препарата в терминальную часть подвздошной кишки, благодаря чему снижается число нежелательных явлений, свойственных ГКС. Прочие методы терапии (тонзиллэктомия, применение рыбьего жира) рутинно не назначаются, но могут обсуждаться в зависимости от конкретной клинической ситуации и расовой принадлежности. До недавнего времени практически не было безопасных препаратов, способных подавлять выработку ИГА и контролировать воспаление клубочков, а также способных замедлять прогрессирование ИГАН, но в настоящее время проводятся многочисленные перспективные исследования препаратов, блокирующих различные механизмы развития ИГАН, такие как антагонисты рецепторов эндотелина А, моноклональные антитела, ингибиторы различных стадий каскада комплемента и факторов альтернативного и лектинового путей. Первые результаты подтверждают их положительное влияние на протеинурию и, соответственно, на замедление прогрессирования ИГАН.

## Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Сигитова О.Н.:** разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Ефремова Е.В.:** обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Богданова А.Р.:** обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Хасанова М.И.:** обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

## Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Sigitova O.N.:** development of the concept and design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Efremova E.V.:** data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Bogdanova A.R.:** data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Khasanova M.I.:** data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

## Список литературы/References:

1. Schena F.P., Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin. Nephrol.* 2018; 38(5):435-42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013.
2. Pitcher D., Braddon F., Hendry B. et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2023; 18:727-38. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000135>.
3. Moriyama T., Tanaka K., Iwasaki C. et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One.* 2014; 9:e91756. doi: 10.1371/journal.pone.0091756
4. Добронравов В.А., Мужецкая Т.О., Лин Д.И. и др. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология.* 2019; 23(6):45-60. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60. Dobronravov V.A., Muzheczkaya T.O., Lin D.I. Immunoglobulin A nephropathy in the Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology.* 2019; 23(6):45-60. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60 [in Russian].
5. Батышин М.М., Бобкова И.Н., Ватазин А.В. и др. Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. Клинические рекомендации. 2021. [Электронный ресурс]. URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga\\_060421-1.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga_060421-1.pdf). (дата обращения: 29.01.2025). Batyushin M.M., Bobkova I.N., Vatazin A.V. Glomerular diseases: immunoglobulin A nephropathy. Clinical guidelines. 2021. [Electronic resource]. URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga\\_060421-1.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga_060421-1.pdf). (date of the application: 29.01.2025) [In Russian].
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100(4S):1-276.
7. Ballarín FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):142-8.
8. Wheeler D.C., Toto R.D., Stefánsson B.V., et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021; 100(1): 215-24. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033.

9. Herrington W.G., Staplin N., Wanner C., et al., EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2022 Nov 4. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
10. McGrogan A., Franssen C.F., de Vries C.S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:414-430. doi: 10.1093/ndt/gfq665/
11. Yeo S.C., Goh S.M., Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton).* 2019; 24(9):885-895. doi: 10.1111/nep.13592.
12. Lai, K.N., Tang, S.C.W., Schena, F.P., et. al. IgA nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016; 2:16001. doi: 10.1038/nrdp.2016.1.
13. Зубкин М.Л., Солдатов Д.А., Фролова Н.Ф. и др. Современные представления о патогенезе IgA-нефропатии. *Нефрология и диализ.* 2024; 26(1):35-54. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-35-54. Zubkin M.L., Soldatov D.A., Frolova N.F. i dr. Current concepts of the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology and Dialysis.* 2024; 26(1):35-54. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-35-54 [in Russian].
14. Sallustio F., Curci C., Chaoul N. et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A+ B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(3):452-464. doi: 10.1093/ndt/gfaa264.
15. He J.W., Zhou X.J., Hou P. et al. Potential Roles of Oral Microbiota in the Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11:652837. doi: 10.3389/fcimb.2021.652837.
16. Zhao J., Bai M., Yang X. et al. Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports. *Renal. Failure.* 2021; 43(1):928-933. doi: 10.1080/0886022X.2021.1936038.
17. Gesualdo L., Di Leo V., Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021; 43(5):657-668. doi: 10.1007/s00281-021-00871-y.
18. Rehnberg J., Symreng A., Ludvigsson J.F. et al. Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(2):411-423. doi: 10.1681/ASN.2020060848.
19. Kovács T., Kun L., Schmelcz M. et al. Do intestinal hyperpermeability and the related food antigens play a role in the progression of IgA nephropathy? I. Study of intestinal permeability. *Am J Nephrol.* 1996; 16(6):500-505. doi: 10.1159/000169050.
20. Serena G., D'Avino P., Fasano A. Celiac Disease and Non-celiac Wheat Sensitivity: State of Art of Non-dietary Therapies. *Front Nutr.* 2020; 7:152. doi: 10.3389/fnut.2020.00152.
21. Slavin S.F. IgA Nephropathy as the Initial Presentation of Celiac Disease in an Adolescent. *Pediatrics.* 2021; 148(4):e2021051332. doi: 10.1542/peds.2021-051332.
22. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. и др. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. 2024. [Электронный ресурс]. URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf). (дата обращения: 29.01.2025). Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N. Chronic kidney disease (CKD). Clinical guidelines. 2024. [Electronic resource]. URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf). (date of the application: 29.01.2025) [In Russian].
23. Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Колина И.Б. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии. *Нефрология.* 2015; 19(6): 83-92. Shilov E.M., Bobkova I.N., Kolina I.B. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of IgA nephropathy. *Nephrology.* 2015; 19(6): 83-92 [In Russian].
24. Wu J., Hu Z., Wang Y. et al. Severe glomerular C3 deposition indicates severe renal lesions and a poor prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Histopathology.* 2021; 78(6):882-895. doi: 10.1111/his.14318.
25. Khairwa A. Indian scenario of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Afr. Health Sci.* 2021; 21(1):159-165. doi: 10.4314/ahs.v21i1.21-54.
26. Gleeson P.J., O'Shaughnessy M.M., Barratt J. IgA nephropathy in adults—treatment standard, *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023; 38(11):2464-2473. doi: 10.1093/ndt/gfad146.
27. Trimarchi H., Barratt J., Cattiran D.C. et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017; 91(5):1014-1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003.
28. Gharavi A.G., Yan Y., Scolari F. et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat. Genet.* 2000; 26(3):354-357. doi: 10.1038/81677.
29. Wakai K., Kawamura T., Endoh M. et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21:2800-2808. doi: 10.1093/ndt/gfl342.
30. International IgAN Prediction Tool at biopsy — Adults calculator. 2019. [Электронный ресурс]. URL: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_499/international-igan-prediction-tool-adults](https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-adults). (дата обращения: 29.01.2025).
31. Bartosik L.P., Lajoie G., Sugar L. et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38:728-735. doi: 10.1053/ajkd.2001.27689.
32. Moroni G., Longhi S., Quaglini S. et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28:1305-1314. doi: 10.1093/ndt/gfs472.
33. Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J. et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100:753-779. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015.
34. Patrick J. Gleeson, Michelle M. O'Shaughnessy, Jonathan Barratt. IgA nephropathy in adults — treatment standard. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023; 38:2464-2473. doi: 10.1093/ndt/gfad146.
35. Praga M., Gutiérrez E., González E. et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(6):1578-1583. doi: 10.1097/01.asn.0000068460.37369.dc.
36. Zhao Y., Fan H., Bao B.Y. Efficacy and Safety of Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitor in Patients with IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iran J. Public Health.* 2019; 48(9):1577-1588. doi: 10.18502/ijph.v48i9.3014.
37. Сигитова О.Н. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с хронической болезнью почек с позиции Европейских рекомендаций 2023 г. *Казанский медицинский журнал.* 2024; 105(4):607-621. doi: 10.17816/KMJ626252. Sigitova O.N. Treatment of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease from the standpoint of the 2023 European guidelines. *Kazan Medical Journal.* 2024; 105(4):607-621. doi: 10.17816/KMJ626252 [In Russian].
38. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383:1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
39. Heather N. Reich and Jürgen Floege. *Cl. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022; 17(8): 1243-1246. doi: 10.2215/CJN.02710322.
40. The E-KCG, Herrington W.G., Staplin N. et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
41. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022; 37:1317-1329. doi: 10.1093/ndt/gfac040.
42. Braunwald E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386:2024-2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011.



43. Donadio J.V., Grande J.P., Bergstralh E.J. et al. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10(8):1772-1777. doi: 10.1681/ASN.V1081772.
44. Hogg R.J., Lee J., Nardelli N. et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1(3):467-474. doi: 10.2215/CJN.01020905.
45. Strippoli G.F., Manno C., Schena F.P. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. Am. J. Kidney Dis. 2003;41(6):1129-39. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00344-5.
46. Rehnberg J., Symreng A., Ludvigsson J.F. et al. Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. J. Am. Soc. Nephrol. 2021; 32(2):411-423. doi: 10.1681/ASN.2020060848.
47. Yang D., He L., Peng X. et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Ren. Fail. 2016; 38:242-248. doi: 10.3109/0886022X.2015.1128251.
48. Pozzi C., Bolasco P.G., Fogazzi G.B. et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. Lancet. 1999; 353:883-887. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03563-6.
49. Lv J., Zhang H., Wong M.G. et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318:432-442. doi: 10.1001/jama.2017.9362.
50. Lv J., Wong M.G., Hladunewich M.A. et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. JAMA. 2022; 327:1888-1898. doi: 10.1001/jama.2022.5368.
51. Rauen T., Eitner F., Fitzner C. et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. N. Engl. J. Med. 2015; 373:2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1415463.
52. Rauen T., Wied S., Fitzner C. et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. Kidney Int. 2020; 98:1044-1052. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.046.
53. Lv J., Zhang H., Chen Y. et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Am. J. Kidney Dis. 2009; 53:26-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.029.
54. Han S., Yao T., Lu Y. et al. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Monotherapy Agents for IgA Nephropathy: A Network Meta-Analysis. Front. Pharmacol. 2021; 11:539545. doi: 10.3389/fphar.2020.539545.
55. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426. Mel' nichenko G. A., Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Problems of endocrinology. 2017; 63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426
56. Barratt J., Lafayette R., Kristensen J. et al. NeflgArd Trial Investigators. Results from part A of the multi-center, doubleblind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. Kidney Int. 2023; 103(2):391-402. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.017.
57. Ma F., Yang X., Zhou M. et al. Treatment for IgA nephropathy with stage 3 or 4 chronic kidney disease: low-dose corticosteroids combined with oral cyclophosphamide. J. Nephrol. 2020; 33(6):1241-1250. doi: 10.1007/s40620-020-00752-x.
58. Liu L.J., Yang Y.Z., Shi S.F. et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. Am. J. Kidney Dis. 2019; 74(1):15-22. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.026.
59. Hou F.F., Xie D., Wang J. et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA Netw. Open. 2023; 6(2):e2254054. doi: 10.1001/jama-networkopen.2022.54054.
60. Ma F., Yang X., Zhou M. et al. Treatment for IgA nephropathy with stage 3 or 4 chronic kidney disease: low-dose corticosteroids combined with oral cyclophosphamide. J. Nephrol. 2020; 33(6):1241-1250. doi: 10.1007/s40620-020-00752-x.
61. Hernández-Rodríguez J., Carbonell C., Mirón-Canelo J.A. et al. Rituximab treatment for IgA vasculitis: A systematic review. Autoimmun. Rev. 2020; 19(4):102490. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102490.
62. Gleeson P.J., O'Shaughnessy M.M. and Barratt J. IgA nephropathy in adults—treatment standard. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38, 2464–2473 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad146> Downloaded from <https://academic.oup.com/ndt/article/38/11/2464/7221084> by guest on 25 December 2024

## Информация об авторах

**Сигитова Ольга Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

**Ефремова Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России, Ульяновск, e-mail: [Lena\\_1953@mail.ru](mailto:Lena_1953@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

**Богданова Алина Расыховна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: [\\_alinochka@mail.ru](mailto:_alinochka@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

**Хасанова Миляуша Ильясовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии КГМА-ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, e-mail: [milyash@inbox.ru](mailto:milyash@inbox.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4836-2927>

## Information about the authors

**Olga N. Sigitova** — MD, Professor, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical Academy — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Kazan, e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

**Elena V. Efremova** — MD, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ulyanovsk, e-mail: [Lena\\_1953@mail.ru](mailto:Lena_1953@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

**Alina R. Bogdanova** — MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: [\\_alinochka@mail.ru](mailto:_alinochka@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

**Milyausha I. Hasanova** — MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Kazan State Medical Academy — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, e-mail: [milyash@inbox.ru](mailto:milyash@inbox.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4836-2927>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-336-345

УДК 615.06, 616-006.441, 616.12-008

EDN: GZAQWX



Р.Ф. Гимранова, Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова,  
И.Л. Давыдкин, О.А. Рубаненко

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

## МАРКЕРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

R.F. Gimranova, G.R. Gimatdinova, O.E. Danilova,  
I.L. Davydkin, O.A. Rubanenko

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

## Markers Determining the Risk of Cardiovascular Toxicity Against the Background of Antitumor Immunochemotherapy

### Резюме

**Введение.** Злокачественные новообразования занимают лидирующее место среди причин смертности населения. Несмотря на то, что противоопухолевое лечение способно значительно продлить жизнь пациентам онкологического профиля, оно продолжает оказывать токсический эффект на органы и системы. Не стали исключением пациенты с неходжкинскими лимфомами индолентного типа, получающие антрациклин-содержащие схемы терапии, которые являются ведущими режимами лечения в виду доступности с фармакологической и финансовой стороны на территории Российской Федерации. **Цель исследования.** Выявить клинические, лабораторные и инструментальные показатели, оцениваемые через 3 месяца лечения, определяющие риск развития сердечно-сосудистой токсичности на фоне 6-месячной противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом. **Материалы и методы.** На базах лечебных учреждений города Самара проводилось наблюдательное исследование «случай-контроль» за пациентами с диагнозом В-клеточная фолликулярная лимфома, которым показано проведение 6 курсов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP. Пациенты были разделены на две группы: основную  $n=21$  (16 (76,2%) мужчин, средний возраст 55,2(9,8) лет) с верифицированной сердечно-сосудистой токсичностью и контрольную  $n=51$  (21 (41,2%) мужчина, средний возраст 53,7(13,6) лет) без нее. В ходе лечения целевые показатели оценивались в 2 этапа: на старте и после 3 курсов терапии. В ходе лечения целевые показатели оценивались в два этапа: на старте и после трех курсов терапии. **Результаты.** На старте исследования пациенты с верифицированной сердечно-сосудистой токсичностью имели большие значения индекса массы тела (ИМТ), конечно-систолического размера (КСР), конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического объема (КСО), конечно-диастолического объема (КДО), объема левого и правого предсердий, дистального диаметра выносящего тракта по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Также у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью в процессе лечения статистически значимо удлинялся QTc с 360 (245,0; 411,0) до 412 (279,0; 450,0) мсек.,  $p=0,032$ ; увеличивалась концентрация N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) с 77 (67,0; 109,0) до 110 (75,0; 222,0) мг/мл,  $p=0,032$ ; а также снижалось значение продольной систолической деформации левого желудочка (ПД ЛЖ) с -21,1 (19,7; 22,4) до -17,7 (15,1; 21,0) %,  $p=0,004$ . **Заключение.** Расширение диагностических протоколов в рамках сердечно-сосудистой токсичности среди пациентов с В-клеточной фолликулярной лимфомой позволяет своевременно оптимизировать тактику ведения пациентов онкогематологического профиля.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая токсичность, кардиотоксичность, кардиоонкология, лимфомы, индолентные лимфомы

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

В настоящем исследовании представлена отселектированная часть данных клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022 года «Метод раннего выявления кардиотоксичности у пациентов с индолентными неходжкин-



скими лимфомами» (№ 2021-1-3, опубликован 09.04.21, <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye>). Все пациенты, включенные в настоящую работу, подписали информированное добровольное согласие.

Статья получена 16.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 20.02.2025 г.

Принята к публикации 05.06.2025 г.

**Для цитирования:** Гимранова Р.Ф., Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е. и др. МАРКЕРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 336-345. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-336-345. EDN: GZAQWX

## Abstract

**Introduction.** Malignant neoplasms occupy a leading place among the causes of death in the population. Despite the fact that antitumor treatment can significantly prolong the life of cancer patients, it continues to have a toxic effect on organs and systems. Patients with non-Hodgkin's lymphoma of the indolent type receiving anthracycline-containing therapy regimens, which are the leading treatment regimens due to their availability from the pharmacological and financial side in the Russian Federation, are no exception. **The purpose of the study.** To identify clinical, laboratory and instrumental indicators, assessed after 3 months of treatment, determining the risk of developing cardiovascular toxicity against the background of 6-month antitumor immunochemotherapy according to the R-CHOP scheme in patients with indolent type of non-Hodgkin's lymphomas. **Materials and methods.** An observational case-control study was conducted on the bases of medical institutions in Samara for patients diagnosed with B-cell follicular lymphoma, who were shown to undergo 6 courses of immunochemotherapy in the R-CHOP mode. The patients were divided into two groups: the main group n=21 (16 (76.2%) men, average age 55.2(9.8) years) with verified cardiovascular toxicity and the control group n=51 (21 (41.2%) men, average age 53.7(13.6) years) without her. During treatment, the targets were evaluated in two stages: at the start and after three courses of therapy. **Results.** At the start of the study, patients with verified cardiovascular toxicity had higher values of BMI, CDR, CDR, CDR, volume of the left and right atria, and distal diameter of the excretory tract compared with the control group ( $p < 0.05$ ). Also, in patients with cardiovascular toxicity, the QTc significantly prolonged during treatment from 360 (245.0; 411.0) to 412 (279.0; 450.0) msec.,  $p=0.032$ ; the concentration of NT-proBNP increased from 77 (67.0; 109.0) to 110 (75.0; 222.0) mg/ml,  $p=0.032$ ; and the value of GLS LV decreased from -21.1 (19.7; 22.4) to -17.7 (15.1; 21.0)%,  $p=0.004$ . **Conclusion.** The expansion of diagnostic protocols within the framework of cardiovascular toxicity among patients with B-cell follicular lymphoma allows timely optimization of management tactics for patients with oncohematological profile.

**Key words:** cardiovascular toxicity, cardiotoxicity, cardioncology, lymphomas, indolent lymphomas

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

This study presents a selected part of the data from a clinical trial approved for implementation by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2022 "Method for early detection of cardiotoxicity in patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas" (No. 2021-1-3, published on 04/09/21, <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye>). All patients included in this work signed informed voluntary consent.

Article received on 16.11.2024

Reviewer approved 20.02.2025

Accepted for publication on 05.06.2025

**For citation:** Gimranova R.F., Gimatdinova G.R., Danilova O.E. et al. Markers Determining the Risk of Cardiovascular Toxicity Against the Background of Antitumor Immunochemotherapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5):336-345. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-336-345. EDN: GZAQWX

ССТ — сердечно-сосудистая токсичность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ПД ЛЖ — продольная систолическая деформации левого желудочка; ТЭ — трансторакальное эхокардиографическое исследование; ЭКГ — электрокардиограмма; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ИМТ — индекс массы тела; QTc — скорректированный интервал QT, ЧСС — частота сердечных сокращений; КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем; КФК — креатинфосфокиназа

## Введение

Злокачественные новообразования и заболевания сердечно-сосудистой системы представляют собой две ведущие причины смертности во всем мире. Совершенствование методов лечения, безусловно, увеличивает показатели продолжительности и качества жизни онкологических пациентов. Тем не менее, стремительно растет частота верификации осложнений противоопухолевого лечения. Одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов является сердечно-сосудистая токсичность (ССТ) [1].

Термин объединяет разнообразные нежелательные кардиоваскулярные явления, возникшие на фоне терапии основного заболевания [2]. Спектр сердечно-сосудистых эффектов противоопухолевых препаратов широк и представляет собой сердечную недостаточность, нарушения ритма, артериальную гипертонию, кардиомиопатию, воспалительные заболевания миокарда и клапанов, сосудистые события (артериальный тромбоз, венозная тромбоэмболия), ишемию миокарда (острый коронарный синдром, стенокардия) и др. [3]. ССТ во многом обусловлена воздействием не только на

опухолевые, но и на нормальные нецелевые клетки сердечно-сосудистой системы [4].

Молекулярные механизмы, с помощью которых лекарственная терапия приводит к нежелательным явлениям со стороны сердца, разнообразны. Клиническая вариабельность напрямую зависит от конкретного типа используемого агента. В основе патогенеза возникновения КВТ может лежать окислительный стресс, ингибирование топоизомеразы 2- $\beta$  в кардиомиоцитах, воспаление, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, нарушение  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза, митохондриальная дисфункция, повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), повышение уровня различных циркулирующих микрорибонуклеиновая кислота, изменение функции потенциалзависимых калиевых каналов и др. [3]. Глубокие знания об основных механизмах ССТ позволяют рано выявлять и управлять нежелательными явлениями [5]. Частота возникновения осложнений со стороны сердца диктует необходимость тщательного мониторинга и совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению целевых пациентов [6]. ССТ противораковых методов лечения является одной из главных проблем, которую необходимо решить [7].

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

На базах лечебных учреждений города Самара (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Самарский областной клинический онкологический диспансер) проводилось наблюдательное исследование «случай-контроль» в период с января 2022 года по сентябрь 2023 года. Были изучены клинические, лабораторные и инструментальные маркеры развития ССТ на фоне противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом. В исследование было включено 72 пациента (37 (51,4%) мужчин, средний возраст 54,4 (11,2) лет) (21 пациент в основной группе, средний возраст 55,2 (9,8) лет, 16 (76,2%) мужчин; 51 пациент в контрольной группе, средний возраст 53,7 (13,6) лет, 21 (41,2%) мужчина), с установленным диагнозом В-клеточная неходжкинская фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, которым показано проведение 6 курсов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP. Лечение проводилось с применением Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно (день 0 или 1), Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно (день 1), Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно (день 1), Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> суммарно не более 2 мг (день 1), Преднизолон 100 мг внутрь (дни 1-5); лечение возобновлялось на 22-й день.

Длительность наблюдения за пациентами составила 180 (8) дней. Первичная конечная точка — выявление кардиотоксичности. Вторичные конечные точки — динамика лабораторных (NT-proBNP, тропонин) и инструментальных (ФВЛЖ, GLS) показателей.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтвержденный диагноз; наличие показаний к проведению противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP; неотягощенный сердечно-сосудистый анамнез; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ); подписанное добровольное информированное медицинское согласие.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; наличие любых сопутствующих патологий (в том числе, сердечно-сосудистых); положительный результат стресс-ЭхоКГ.

Критерии исключения: появление осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты в рамках противоопухолевой терапии по схеме R-CHOP; появление состояний и/или заболеваний, относящихся к критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего обследования.

**Цель исследования** — выявить клинические, лабораторные и инструментальные показатели, оцениваемые через 3 месяца лечения, определяющие риск развития сердечно-сосудистой токсичности на фоне 6-месячной противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом.

## Материалы и методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, были поделены на 2 группы: основную — пациенты с проявлениями ССТ,  $n=21$  (средний возраст 55,2 (9,8) лет, из них мужчин 16 (76,2%), контрольную — без ССТ,  $n=51$  (средний возраст 53,7 (13,6) лет, из них мужчин 21 (41,2%). Разделение пациентов на группы было проведено на основании следующих критериев: пациенты относились в основную группу наблюдения при снижении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $>10\%$  от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижении продольной систолической деформации левого желудочка (ПД ЛЖ)  $>12\%$  от исходного уровня, что соответствует критериям ССТ Согласованного мнения российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению противоопухолевой терапии, 2021 [8]. Пациенты без нарушений сократительной способности миокарда по данным трансторакального эхокардиографического исследования (ТТЭ) были отнесены в контрольную группу.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтвержденный диагноз; наличие показаний к проведению противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP; неотягощенный сердечно-сосудистый анамнез; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ); подписанное добровольное информированное медицинское согласие.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; наличие любых сопутствующих патологий (в том

числе, сердечно-сосудистых); положительный результат стресс-ЭхоКГ.

**Критерии исключения:** появление осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты в рамках противоопухолевой терапии по схеме R-СНОР; появление состояний и/или заболеваний, относящихся к критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего обследования.

Длительность наблюдения за пациентами составила 180 (8) дней. Первичная конечная точка — поиск факторов, ассоциирующихся с риском возникновения кардиотоксичности.

Для пациентов основной и контрольной групп предполагалось: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания; проведение физикального осмотра; регистрация электрокардиограммы (ЭКГ); ТТЭ с оценкой ФВ ЛЖ и ПД ЛЖ; анализ ряда биохимических маркеров (общий холестерин, креатинфосфокиназа, миоглобин, тропонин Т, С-реактивный белок, натрийуретический гормон В-типа N-концевой пропептид (NT-proBNP)). Исследование проводились в два этапа: до начала лечения и после трех курсов противоопухолевой химиотерапии. Полученная информация отражалась в индивидуальной регистрационной карте. ТТЭ в рамках исследования проводилась одним специалистом, прошедшим подготовку в области эхокардиографии на оборудовании Philips EPIQ CVx (Германия).

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия КВТ представлена в таблице 1.

В настоящем исследовании представлена отселектированная часть данных клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022 года «Метод раннего выявления кардиотоксичности у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами» (№ 2021-1-3, опубликован 09.04.21, <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/protokoly-klinicheskoy-aprobatsii/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye>).

Все пациенты, включенные в настоящую работу, подписали информированное добровольное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 26 версия (США, IBM SPSS Statistics 26.0.0.0). Оценка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка ( $n < 50$ ) или критерия Колмогорова-Смирнова ( $n > 50$ ). Оценка данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения, и непараметрической статистики при отличии распределения от нормального. В зависимости от распределения количественные переменные представлялись в виде среднеарифметического и стандартного отклонения ( $M (SD)$ ), медианы ( $Me$ ), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля ( $Me(Q1;Q3)$ ) при распределении, отличном от нормального, качественные показатели — в виде абсолютного числа пациентов и доли ( $n (%)$ ). Среди методов непараметрической статистики для двух несвязанных совокупностей использовался  $t$  критерий Стьюдента при нормальном распределении признака, критерий U Манна — Уитни — для признаков с отличным от нормального распределения, для связанных переменных двух групп — критерий Вилкоксона. Оценка значимости различий качественных переменных проводили с помощью таблиц сопряженности, в случае если количество наблюдений в любой из ячеек данной таблицы было 10 и более использовался хи-квадрат, если количество наблюдений от 5 до 9 — использовалась поправка Йейтса на непрерывность, при количестве наблюдений менее 5 в любой из ячеек — точечный тест Фишера.

Построение модели осуществлялось с помощью бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) включенных показателей. Для расчетов чувствительности, специфичности, прогностической ценности, диагностической значимости модели проведен ROC-анализ.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия кардиотоксичности  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель / Indicator	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
Возраст, полных лет, M (SD). Age, full years, M (SD).	53,7 (13,6) *	55,2 (9,8) *	0,597
ИМТ, кг/м² Me (IQR) BMI, kg/m² Me (IQR)	22,1 (20,9;24,4)	24,2 (22,1;27,4)	0,015
Пол, м/ж, n (%) Floor, m/w n (%)	21 (41,2 %) / 30 (58,8 %)	16 (76,2 %) / 5 (23,8 %)	0,007
Курение, n (%) Tobacco, n (%)	13 (25,5 %) / 38 (74,5 %)	10 (47,6 %) / 11 (52,4 %)	0,095
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,999
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary artery disease, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,999
Заболевания дыхательной системы, n (%) Lung disease, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,999

**Примечания.** Сокращения. ИМТ — индекс массы тела  
**Abbreviations.** BMI is the body mass index

Результаты и обсуждение

Пациенты были сопоставимы по возрасту, гистологической морфологии заболевания, получаемой терапии, факту табакокурения (Табл.1). Согласно критериям включения / невключения / исключения, на старте терапии наблюдаемые пациенты не имели сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, требующих применение лекарственных препаратов. По итогу наблюдения, у пациентов с верифицированной КВТ исходно был зафиксирован больший уровень индекса массы тела (ИМТ). Среди включенных в исследование пациентов без ССТ чаще встречались женщины (30 (58,8 %) против 21 (41,2 %),  $p=0,007$ ).

Лабораторные и инструментальные методы исследования были проведены дважды: до лечения, а также спустя 3 месяца лечения (что соответствует трем курсам противоопухолевого лечения). При сравнении электрокардиографических показателей (таблица 2) между группами, статистически значимые различия получены в отношении изменения скорректированного интервала QT (QTc). Его значение выше у пациентов с КВТ после 3 курсов лекарственной терапии ( $p=0,032$ ). Согласно литературным данным, в экспериментальном исследовании George M Bodziock и соавт. (2023 год) зафиксировано, что у африканских зелёных мартышек, получавших доксорубин (входящий в состав целевой противоопухолевой терапии у анализируемых пациентов) также статистически значимо увеличивается QT ( $p=0,002$ ) и QTc ( $p=0,009$ ) при одномоментном отсутствии существенных изменений в частоте сердечных сокращений (ЧСС) или продолжительности QRS ( $p = 0,92$  и  $p = 0,47$  соответственно) [9].

Эхокардиографические параметры пациентов (таблица 3) также демонстрировали статистически значимые расхождения при сравнении показателей между группами. Пациенты, у которых в процессе наблюдения, была верифицирована ССТ имели большие значения конечно-систолического размера (КСР) ( $p=0,001$ ), конечно-диастолического размера (КДР) ( $p=0,028$ ), конечно-систолического объема (КСО) ( $p=0,001$ ), конечно-диастолического объема (КДО) ( $p=0,013$ ) левого желудочка, объема левого и правого предсердий ( $p=0,002$ ), дистальный диаметр выносящего тракта левого желудочка ( $p=0,002$ ) на старте лечения. Сократительная способность оценивалась при анализе ФВ ЛЖ и ПД ЛЖ. Наибольшую диагностическую ценность при этом демонстрировал второй параметрический показатель. ПД ЛЖ у пациентов основной группы закономерно снижалась согласно проводимому лечению с  $|21,1 (19,7;22,4)|$  до  $|17,7 (15,1;21,0)|$  ( $p=0,004$ ), что соответствует наличию ССТ.

Подобные изменения ПД ЛЖ в 2023 году описаны Liu Z и соавт. у пациенток с раком молочной железы через 3 месяца противоопухолевого лечения [10]. В исследовании Chang H. с соавт. (2021 г.) у пациентов с лимфомами, которые получили умеренные или низкие дозы лекарственной кардиотоксичной терапии, наблюдалось снижение сократительной способности миокарда по данным спекл-трекинг ТТЭ [11].

Важно отметить, что основным инструментальным методом исследования, на основании полученных результатов которого проходило деление пациентов на группы, являлась ТТЭ. Целенаправленная визуализационная оценка работы сердечно-сосудистой системы, которая подразумевает регистрацию количественных

Таблица 2. Электрокардиографические характеристики пациентов в зависимости от наличия кардиотоксичности  
Table 2. Electrocardiographic characteristics of patients depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель, Ме (IQR) / Indicator, Me (IQR)	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
ЧСС_V1, /мин HR_V1, /min	70,0 (59,0;75,0)	75,0 (69,0;84,0)	0,033
ЧСС_V2, /мин HR_V2, /min	74,0 (63,0;79,0)	74,0 (71,0;84,0)	0,155
	p=0,431	p=0,750	
PQ_V1, msec PQ_V1, msec	147,0 (110,0;190,0)	120,0 (100,0;150,0)	0,087
PQ_V2, msec PQ_V2, msec	144,0 (110,0;188,0)	140,0 (100,0;170,0)	0,260
	p=0,952	p=0,155	
QRS_V1, msec QRS_V1, msec	90,0 (80,5;100,0)	96,0 (90,0;100,0)	0,288
QRS_V2, msec QRS_V2, msec	90,0 (80,0;105,0)	95,0 (87,0;100,0)	0,370
	p=0,888	p=0,604	
QTc_V1, msec QTc_V1, msec	333,0(218,0;384,5)	360,0(245,0;411,0)	0,193
QTc_V2, msec QTc_V2, msec	342,0(265,5;411,0)	412,0(279,0;450,0)	0,032
	p=0,080	p=0,085	

Примечания. Сокращения. ЧСС — частота сердечных сокращений. V1 — до начала лечения, V2 — после 3 курсов противоопухолевого лечения по схеме R-CHOP.  
QTc — скорректированный интервал QT  
Abbreviations. Heart rate is the heart rate. V1 — before the start of treatment, V2 — after 3 courses of antitumor treatment according to the R-CHOP scheme.  
QTc is the corrected QT interval



Таблица 3. Эхокардиографические параметры пациентов в зависимости от наличия кардиотоксичности  
Table 3. Echocardiographic parameters of patients depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель, Ме (IQR) / Indicator, Me (IQR)	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
KCP_V <sub>1</sub> , мм ESD_V <sub>1</sub> , mm	30,0 (27,0;32,8)	32,1 (32,0;39,0)	0,001
KCP_V <sub>2</sub> , мм ESD_V <sub>2</sub> , mm	29,0 (26,5;32,0)	35,0 (32,0;39,0)	<0,001
	p=0,581	p=0,669	
KDP_V <sub>1</sub> , мм EDD_V <sub>1</sub> , mm	45,0 (37,5;48,0)	49,0 (41,0;52,0)	0,028
KDP_V <sub>2</sub> , мм EDD_V <sub>2</sub> , mm	44,0 (39,0;47,0)	46,0 (40,0;51,0)	0,102
	p=0,012	p=0,131	
ИММЛЖ_V <sub>1</sub> , г/м <sup>2</sup> LVMI_V <sub>1</sub> , g/m <sup>2</sup>	74,0 (66,0;79,0)	89,0 (77,0;100,0)	<0,001
ИММЛЖ_V <sub>2</sub> , г/м <sup>2</sup> LVMI_V <sub>2</sub> , g/m <sup>2</sup>	72,0 (65,0;79,0)	81,0 (74,0;102,0)	0,002
	p=0,187	p=0,569	
KDO_V <sub>1</sub> , мл EDVI_V <sub>1</sub> , ml	86,0 (71,0;97,0)	98,0 (90,0;114,0)	0,013
KDO_V <sub>2</sub> , мл EDVI_V <sub>2</sub> , ml	84,0 (68,5;97,0)	98,0 (78,0;111,0)	0,052
	p=0,125	p=0,355	
KCO_V <sub>1</sub> , мл ESV_V <sub>1</sub> , ml	44,0 (31,5;49,0)	59,0 (47,0;71,0)	0,001
KCO_V <sub>2</sub> , мл ESV_V <sub>2</sub> , ml	44,0 (32,0;49,0)	55,0 (48,0;71,0)	0,001
	p=0,162	p=0,229	
ФВЛЖ_V <sub>1</sub> , % LVEF_V <sub>1</sub> , %	58,0 (53,0;63,0)	55,0 (52,0;63,0)	0,49
ФВЛЖ_V <sub>2</sub> , % LVEF_V <sub>2</sub> , %	57,0 (53,0;61,0)	53,0 (44,0;61,0)	0,133
	p=0,301	p=0,164	
Объем ЛП_V <sub>1</sub> , мл/м <sup>2</sup> LAV_V <sub>1</sub> , ml/m <sup>2</sup>	29,0 (27,0;32,0)	32,0 (31,0;35,0)	0,002
Объем ЛП_V <sub>2</sub> , мл/м <sup>2</sup> LAV_V <sub>2</sub> , ml/m <sup>2</sup>	29,0 (26,0;31,0)	32,0 (28,0;34,0)	0,013
	p=0,143	p=0,039	
Проксимальный D BT_V <sub>1</sub> , мм PDOT BT_V <sub>1</sub> , mm	29,0 (27,0;32,0)	30,0 (29,0;33,0)	0,146
Проксимальный D BT_V <sub>2</sub> , мм PDOT BT_V <sub>2</sub> , mm	29,0 (27,0;32,0)	31,0 (28,0;33,0)	0,323
	p=0,530	p=0,755	
Дистальный D BT_V <sub>1</sub> , мм DDOT BT_V <sub>1</sub> , mm	22,0 (20,0;23,5)	25,0 (22,0;28,0)	0,002
Дистальный D BT_V <sub>2</sub> , мм DDOT BT_V <sub>2</sub> , mm	22,0 (20,0;24,0)	24,0 (22,0;28,0)	0,004
	p=0,910	p=0,806	
Объем ПП_V <sub>1</sub> , мл/м <sup>2</sup> Объем ПП_V <sub>2</sub> , мл/м <sup>2</sup>	24,0 (21,0;27,0)	29,0 (25,0;32,0)	0,002
	25,0 (21,0;28,0)	27,0 (24,0;30,0)	0,091
	p=0,169	p=0,637	
ЛА_V <sub>1</sub> , мм рт.ст. РА_V <sub>1</sub> , mmHg	22,0 (17,0;27,0)	25,0 (22,0;28,0)	0,166
ЛА_V <sub>2</sub> , мм рт.ст. РА_V <sub>2</sub> , mmHg.	22,0 (14,5;26,5)	24,0 (21,0;29,0)	0,166
	p=0,514	p=0,702	
GLS LV_V <sub>1</sub> , % GLS LV_V <sub>2</sub> , %	-21,0 (20,5;22,0)	-21,1 (19,7;22,4)	0,921
	-21,5 (19,3;22,1)	-17,7 (15,1;21,0)	<0,001
	p=0,935	p=0,004	

Примечания. V<sub>1</sub> — до начала лечения, V<sub>2</sub> — после 3 курсов противоопухолевого лечения по схеме R-CHOP. КСР — конечно-систолический размер, КДС — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, D BT — диаметр выносящего тракта, ЛА — легочная артерия  
Note. GLS LV — global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка. V1 — before the start of treatment, V2 — after 3 courses of antitumor treatment according to the R-CHOP scheme. ESD — end-systolic dimension, ESV- end-systolic volume, EDVI — end-diastolic volume, EDD — end-diastolic dimension, LVMI — left ventricular mass index, LVEF — left ventricular ejection fraction, LA — left atrium, RA — right atrium, PDOT — proximal diameter outflow tract, DDOT — distal diameter outflow tract, PA — pulmonary artery



и качественных изменений, а также ее дополнение анализом GLS LV, обеспечивает высокую точность диагностики. При этом добавление в стандартный протокол методики спекл-трекинг позволяет врачам выявлять изменения в функции миокарда с большей чувствительностью, чем традиционные диастолические и систолические функциональные измерения, включая ФВ ЛЖ. Она позволяет оценивать деформацию миокарда как процентное изменение длины сегмента миокарда относительно его исходного уровня и скорости деформации (деформация за единицу времени). Оба показателя имеют потенциал для использования в диагностике и мониторинге субклинических изменений. Региональные и глобальные измерения деформации могут независимо предсказывать результаты не только у пациентов с установленной ССТ, но также и у пациентов с другими клиническими состояниями.

Лабораторные биомаркеры, которые были оценены дважды, отражены в таблице 4. Согласно полученным результатам, выявлено, что в группе пациентов с верифицированной ССТ на старте терапии значимо более высокие показатели общего холестерина, креатин-

фосфокиназы (КФК) и КФК МВ-фракции, где  $p=0,003$ ,  $p=0,033$  и  $p<0,001$  соответственно. По окончании терапии зафиксирована статистически значимо большая концентрация миоглобина у пациентов с КБТ ( $p=0,014$ ) по сравнению с пациентами без КБТ. Активную восприимчивость к токсическому эффекту на сердечно-сосудистую систему противоопухолевой терапии демонстрирует концентрация NT-proBNP. Биомаркер имел высокую статистическую значимость на протяжении всего исследования. NT-proBNP нарастал закономерно курсам проведенного кардиотоксического лечения в группе пациентов с ССТ с 77,0 (67,0;109,0) мг/мл до 110,0 (75,0;222,0) мг/мл. В работе Fei Fei Gong и соавт. (2021 г.) описаны случаи изменения уровня NT-proBNP при разнообразных вариантах злокачественных новообразований [12]. К тому же в исследовании 2024 года Ehrhardt MJ и соавторов, NT-proBNP предлагается использовать при прогнозировании риска возникновения кардиомиопатии, ассоциированной с применением противоопухолевой терапии у детей [13].

Нами была разработана прогностическая модель для определения наличия КБТ, возникающей на про-

Таблица 4. Лабораторные параметры в зависимости от наличия кардиотоксичности  
Table 4. Laboratory parameters depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель / Indicator	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
ОХ_V <sub>1</sub> , ммоль/л TC_V <sub>1</sub> , mmol/l	4,1 (3,41;4,45)	4,7 (4,14;5,2)	0,003
ОХ_V <sub>2</sub> , ммоль/л TC_V <sub>2</sub> , mmol/l	4,1 (3,19;4,75)	5,0 (4,14;5,5)	0,008
	p=0,955	p=0,542	
КФК_V <sub>1</sub> , Ед/л СРК_V <sub>1</sub> , Е/л	84,0 (69,0;107,0)	110,0 (97,0;114,0)	0,033
КФК_V <sub>2</sub> , Ед/л СРК_V <sub>2</sub> , Е/л	79,0 (64,0;99,0)	100,0 (71,0;112,0)	0,045
	p=0,076	p=0,339	
КФК(МВ)_V <sub>1</sub> , Ед/л СРК(МВ)_V <sub>1</sub> , Е/л	16,0 (12,0;21,0)	22,0 (21,0;25,0)	<0,001
КФК(МВ)_V <sub>2</sub> , Ед/л СРК(МВ)_V <sub>2</sub> , Е/л	15,0 (11,0;21,0)	21,0 (21,0;27,0)	0,001
	p=0,854	p=0,936	
Миоглобин_V <sub>1</sub> , мкг/л Myoglobin_V <sub>1</sub> , mkg/l	39,0 (27,0;50,5)	47,0 (37,0;51,0)	0,152
Миоглобин_V <sub>2</sub> , мкг/л Myoglobin_V <sub>2</sub> , mkg/l	36,0 (23,5;44,5)	49,0 (37,0;59,0)	0,014
	p=0,007	p=0,653	
Тропонин_V <sub>1</sub> , пг/мл Troponin_V <sub>1</sub> , pg/ml	10,9 (7,07;14,9)	10,1 (8,7;12,4)	0,771
Тропонин_V <sub>2</sub> , пг/мл Troponin_V <sub>2</sub> , pg/ml	11,2 (8,6;14,3)	12,2 (8,3;17,4)	0,295
	p=0,415	p=0,390	
С-РБ_V <sub>1</sub> , мг/л CRP_V <sub>1</sub> , mg/l	3,1 (1,06;5,35)	2,2 (0,5;4,3)	0,111
С-РБ_V <sub>2</sub> , мг/л CRP_V <sub>2</sub> , mg/l	3,0 (2,0;4,3)	1,7 (0,6;4,4)	0,068
	p=0,904	p=0,779	
NT-proBNP_V <sub>1</sub> , мг/мл	74,0 (46,5;100,5)	77,0 (67,0;109,0)	0,301
NT-proBNP_V <sub>1</sub> , mg/ml	57,0 (41,5;74,0)	110,0 (75,0;222,0)	<0,001
	p=0,019	p=0,032	

Примечания. V<sub>1</sub> — до начала лечения, V<sub>2</sub> — после 3 курсов противоопухолевого лечения по схеме R-CHOP. ОХ — общий холестерин, КФК — креатинфосфокиназа, С-РБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид В-типа натрийуретического гормона  
Note. V1 — before the start of treatment, V2 — after 3 courses of antitumor treatment according to the R-CHOP scheme. ОН — total cholesterol, CK — creatine phosphokinase, C-RB — C-reactive protein, NT-proBNP — N-terminal propeptide of the B-type natriuretic hormone

тяжении 6 месяцев в ходе терапии по схеме R-CHOP, в зависимости от клинико-диагностических факторов, оцененных до начала терапии, методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100 \%$$
$$z = -7,009 - 0,763 * X_{GLS\ LV} + 0,204 * X_{КСО} - 0,052 * X_{КДО} + 0,326 * X_{КСР} + 0,012 * X_{NT-proBNP} - 0,034 * X_{тропонин} + 0,231 * X_{КФК(МВ)}, где$$

- P — наличие кардиотоксичности (%),

$X_{GLS\ LV}$  — значение глобальной продольной деформации, %,

$X_{КСО}$  — значение конечно-систолического объема, мл,

$X_{КДО}$  — значение конечно-диастолического объема, мл,

$X_{тропонин}$  — значение тропонина, пг/мл,

$X_{КФК(МВ)}$  — значение креатинфосфокиназы МВ-фракции, Ед/л,

$X_{КСР}$  — значение конечно-систолического размера, мм,

$X_{NT-proBNP}$  — натрийуретический пептид.

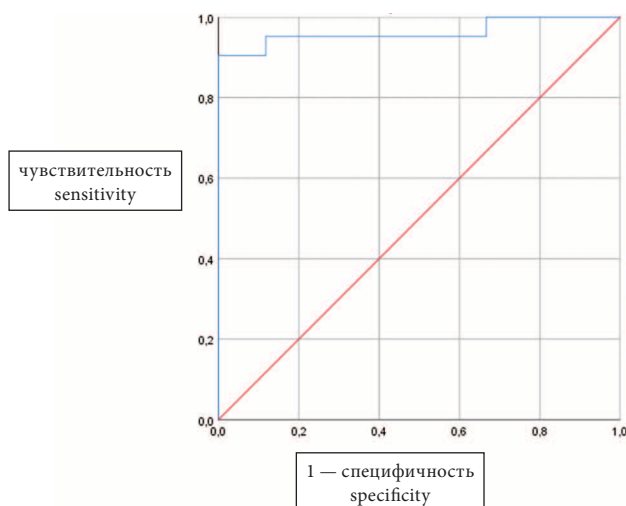
Таблица 5. Характеристики взаимосвязи предикторов модели, оцененных через 3 месяца, с вероятностью развития кардиотоксичности

Table 5. Characteristics of the relationship between the predictors of the model, evaluated after 3 months, and the likelihood of cardiotoxicity

Предикторы Predictors	Однофакторный регрессионный анализ Single-factor regression analysis		Multivariate regression analysis	
	COR; 95% ДИ COR; 95% CI	p-value	COR; 95% ДИ COR; 95% CI	p-value
Пол м/ж floor m/w	4,57; 1,45-14,4	0,01		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m2	1,14; 1,01-1,29	0,034		
Курение Smoking	2,66; 0,92-7,69	0,072		
ОХ, ммоль/л ОХ, mmol/l	1,72; 1,09-2,73	0,02		
КФК, Ед/л СРК, Е/л	1,02; 1,003-1,037	0,019		
GLS, %	0,701; 0,573-0,859	0,001	0,466; 0,258-0,842	0,011
КСО, мл ESV, ml	1,078; 1,031-1,128	0,001	1,226; 1,055-1,425	0,008
КДО, мл EDVI, ml	1,025; 1,004-1,046	0,021	0,95; 0,895-1,008	0,088
КСР, мм ESD, mm	1,30; 1,115-1,515	0,001	1,385; 1,084-1,77	0,009
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> LVMI, g/m <sup>2</sup>	1,065; 1,023-1,11	0,002		
КДР, мм EDD, mm	1,085; 0,995-1,18	0,055		
NT-proBNP, мг/мл	1,016; 1,005-1,027	0,004	1,012; 0,998-1,026	0,081
Тропонин, пг/мл Troponin, pg/ml	1,021; 0,975-1,068	0,382	0,966; 0,93-1,004	0,079
КФК(МВ), Ед/л СРК(МВ), Е/л	1,147; 1,04-1,265	0,006	1,259; 0,998-1,589	0,052
Миоглобин, мкг/л Myoglobin, mkg/l	1,037; 1,001-1,066	0,01		
ЧСС, /мин HR, /min	1,037; 0,996-1,080	0,08		

**Примечания.** ИМТ — индекс массы тела, ОХ — общий холестерин, КФК — креатинфосфокиназа, GLS LV — Left Ventricular Global Longitudinal Strain — продольная систолическая деформация левого желудочка, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КДС — конечно-диастолический размер, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой пропептид В-типа натрийуретического гормона, ЧСС — частота сердечных сокращений

**Note.** BMI — body mass index, ОХ — total cholesterol, CK — creatine phosphokinase, GLS LV — Left Ventricular Global Longitudinal Strain — longitudinal systolic deformity of the left ventricle, ESD — end-systolic dimension, ESV- end-systolic volume, EDVI — end-diastolic volume, EDD — end-diastolic dimension, LVMI — left ventricular mass index, HR — heart rate



**Рисунок 1.** ROC-кривая риска наличия сердечно-сосудистой токсичности

**Figure 1.** ROC curve of risk of cardiotoxicity

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза наличия кардиотоксичности и значения логистической регрессионной функции, составила 0,963(0,032) с 95 % ДИ 0,901-1,0. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Похожая модель была представлена нами в научной рукописи в 2024 году (Гиматдинова и соавт.), в которой описаны результаты анализа данных пациентов на старте лечения и через 6 месяцев наблюдения (в настоящей работе оценка происходила через три месяца) [14]. Проект был пилотным и продемонстрировал хорошую статистическую значимость.

Важно отметить, что у большинства пациентов после 3-го курса противоопухолевой терапии выявлялись фенотипы КВТ, которые не требовали активной терапии. Однако одновременно с этим регистрировались единичные пациенты, требующие пересмотра дозы лекарственных противораковых соединений (редукция на 50 % или до иммунопрепарата в монорежиме) в виду возникновения нежелательных явлений другой категории (например, лекарственная цитопения, острое повреждение почек, синдром вторичного иммунодефицита и др.). Такие изменения могли способствовать получению статистически менее убедительных характеристик настоящей разработанной модели в сравнении с математической моделью 2024 года.

## Заключение

Пациенты онкогематологического профиля, получающие противоопухолевое лечение, уязвимы в отношении возникновения сердечно-сосудистой дисфункции. Исследования ФВ ЛЖ и стандартных биомаркеров часто не позволяет своевременно выявлять нежелательные явления в процессе терапии. Расширение диагностических протоколов у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом в рамках КВТ с добавлением анализа ПД ЛЖ и концентрации NT-proBNP способствует своевременной коррекции доз

противоопухолевых препаратов, назначению кардиопротективного лечения и улучшению качества жизни пациентов.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Гимранова Р.Ф.:** сбор и обработка данных, подготовка рукописи

**Гиматдинова Г.Р.:** сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи

**Данилова О.Е.:** предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных

**Давыдкин И.Л.:** концепция и дизайн, окончательное одобрение рукописи

**Рубаненко О.А.:** концепция и дизайн, подготовка рукописи

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Gimranova R.F.:** data collection and processing, preparation of the manuscript

**Gimatdinova G.R.:** data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, preparation of the manuscript

**Danilova O.E.:** provision of research materials, analysis and interpretation of data

**Davydkin I.L.:** concept and design, final approval of the manuscript

**Rubanenko O.A.:** concept and design, preparation of the manuscript


### Список литературы/ References:

- Емелина Е.И., Шуйкова К.В., Гендлин Г.Е. и др. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009; 2 (2): 152-160.  
Emelina E.I., Shuikova K.V., Gendlin G.E. et al. Heart damage in the treatment of modern antitumor drugs and radiation damage to the heart in patients with lymphomas. Clinical hematology. Basic research and clinical practice. 2009; 2-2: 152-160 [in Russian].
- Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3S2): 609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627.  
Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Y. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anti-tumor drug therapy. Malignant tumors. 2019; 9 (3S2): 609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627 [in Russian].
- Pantazi D., Tselepis A.D. Cardiovascular toxic effects of antitumor agents: Pathogenetic mechanisms. Thromb Res. 2022; 213 (1): S95-S102. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.017.
- Barachini S., Ghelardoni S., Varga Z.V. et al. Antineoplastic drugs inducing cardiac and vascular toxicity — An update. Vascu Pharmacol. 2023; 153:107223. doi: 10.1016/j.vph.2023.107223.
- Nagy A., Borzsei D., Hoffmann A. et al. A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. Cardiovasc Drugs Ther. 2024; 16:22. doi: 10.1007/s10557-024-07574-0.
- Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О. и др. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? Сибирский медицинский журнал. 2020; 35(1):13–21. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.

- Vasyuk Y.A., Shubenina E.Y., Novosel E.O. et al. Cardiac arrhythmias and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of antitumor treatment — myth or reality? *Siberian Medical Journal*. 2020; 35(1):13-21. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21 [in Russian].
7. Romitan D.M., Radulescu D., Berindan-Neagoe I. et. al. Cardiomyopathies and Arrhythmias Induced by Cancer Therapies. *Biomedicines*. 2020; 8(11):496. doi: 10.3390/biomedicines8110496.
  8. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.  
Vasyuk Y.A., Gendlin G.E., Emelina E.I. et al. The agreed opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(9):4703 doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703 [in Russian].
  9. Bodziock GM, Melendez GC. Long-term QT prolongation in monkeys after doxorubicin administration at doses similar to breast cancer therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1247273. doi: 10.3389/fcvm.2023.1247273.
  10. Liu Z., Liu M., Zhong X. et al. Global longitudinal strain at 3 months after therapy can predict late cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer Med*. 2023; 12(12):13374-13387. doi: 10.1002/cam4.6039.
  11. Chang H., Lee C., Su P. et.al. Subtle cardiac dysfunction in lymphoma patients receiving low to moderate dose chemotherapy. *Sci Rep*. 2021; 11(1):7100. doi: 10.1038/s41598-021-86652-x.
  12. Gong F.F., Cascino G.J., Murtagh G. et.al. Circulating Biomarkers for Cardiotoxicity Risk Prediction. *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22(6):46. doi: 10.1007/s11864-021-00845-0.
  13. Ehrhardt M.J., Liu Q., Mulrooney D.A. et al. Improved Cardiomyopathy Risk Prediction Using Global Longitudinal Strain and N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy. *J Clin Oncol*. 2024; 42(11):1265-1277. doi: 10.1200/JCO.23.01796.
  14. Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Ассоциация клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами в процессе программной противоопухолевой терапии. *Архив внутренней медицины*. 2024; 14(2): 144-153. doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153.  
Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L. et al. Association of clinical and diagnostic parameters of cardiovascular toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma in the course of programmed antitumor therapy. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024; 14(2): 144-153. doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153 [in Russian].

### Сведения об авторах:

**Гимранова Регина Фаритовна** — врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: r.f.gimranova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6577-1255>.

**Гиматдинова Гелия Рифкатовна**  — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 2 с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>.


**Данилова Олеся Евгеньевна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, зав. отделением гематологии и химиотерапии № 2 с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: o.e.danilova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>.

**Давыдкин Игорь Леонидович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: i.l.davydkin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>.

**Рубаненко Олеся Анатольевна** — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, заведующий Центром доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>.

### Author information


**Regina F. Gimranova** — physician for medical prevention at the scientific and practical center for distance medicine, clinical resident at the department of hospital therapy with courses in hematology and transfusiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: r.f.gimranova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6577-1255>.

**Geliya R. Gimatdinova**  — MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Hematologist of the Department of Hematology and Chemotherapy No. 2 with the Block of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>.

**Olesya E. Danilova** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy No. 2 with the Block of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>. Department of Hematology and Chemotherapy No. 2 with the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit of the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: o.e.danilova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>.

**Igor L. Davydkin** — MD, Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: i.l.davydkin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>.

**Olesya A. Rubanenko** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Head of the Center for Evidence-Based Medicine and Biostatistics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>.

 — Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-346-357

УДК [616.9:578.834.1]-06:616.8-00-071

EDN: NAVYDB



В.В. Зорина<sup>1</sup>, А.А. Карасева<sup>2</sup>, Е.В. Гарбузова<sup>2</sup>,  
А.Д. Афанасьева<sup>2</sup>, С.В. Дума<sup>2</sup>, А.В. Суханов<sup>2</sup>,  
Е.В. Шахтшнейдер<sup>1,2</sup>, И.И. Логвиненко<sup>2</sup>, Ю.И. Рагино<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>— Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

V.V. Zorina<sup>1</sup>, A.A. Karaseva<sup>2</sup>, E.V. Garbuzova<sup>2</sup>,  
A.D. Afanasyeva<sup>2</sup>, S.V. Duma<sup>2</sup>, A.V. Sukhanov<sup>2</sup>,  
E.V. Shakhtschneider<sup>1,2</sup>, I.I. Logvinenko<sup>2</sup>, Yu.I. Ragino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian branches of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>— Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine is a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, Russia

## Characteristics of The Neuropsychiatric Phenotype of Postcovid Syndrome

### Резюме

**Цель.** Изучить характеристики психоневрологического фенотипа постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19. **Материалы и методы.** Выборка 270 реконвалесцентов COVID-19 (средний возраст — 53,2±13,2; 130 (48,1%) мужчин): 62 (23,0%) без постковидного синдрома и 208 (77,0%) с постковидным синдромом. В подгруппе с постковидным синдромом 134 (64,4%) реконвалесцента имели психоневрологический фенотип. В ходе исследования учитывались данные анамнеза, проводилась оценка психоневрологического статуса по шкалам: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90), 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), все пациенты были консультированы врачом неврологом, сомнологом и терапевтом. **Результаты.** Структура психоневрологического фенотипа: инсомния (n=74, 55,2%), выраженная астения (шкала MFI-20, n=55, 41,0%), тревога и депрессия (шкала HADS, n=37, 27,6%, n=32, 23,9%, соответственно), аносмия/дизосмия (n=13, 9,7%), агевзия/дисгевзия (n=6, 4,5%). По данным опросника SF-36 в группе лиц с психоневрологическим фенотипом было выявлено выраженное снижение показателей по всем субшкалам. По данным опросника SCL-90-R в группе с психоневрологическим фенотипом наблюдалось выраженное повышение показателей по всем субшкалам. У женщин с психоневрологическим фенотипом отмечались следующие особенности: показатели были ниже по шкалам: физическое функционирование в 1,1 раза (p=0,017), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием в 1,6 раза (p=0,031) (шкала SF-36), выше показатели обсессивно-компульсивного расстройства в 1,7 раза (p=0,028), депрессии в 1,5 раза (p=0,005), тревожности в 2 раза (p=0,017) (шкала SCL-90), по результатам оценки шкалы HADS частота депрессии у женщин с психоневрологическим фенотипом постковидного синдрома выше в 3 раза (p=0,043) по сравнению с мужчинами, имеющим этот же фенотип. **Заключение.** Психоневрологический фенотип постковидного синдрома характеризуется наличием у пациентов инсомнии, выраженной астении, тревожных, депрессивных расстройств, аносмии/дизосмии и агевзии/дисгевзии. Лица с психоневрологическим фенотипом имеют сниженные показатели качества жизни и уровня психологического благополучия личности по всем субшкалам, согласно опросникам SF-36 и SCL-90-R. Частота встречаемости психоневрологического фенотипа, а также выраженность психопатологической симптоматики статистически выше в группе женщин.

**Ключевые слова:** реконвалесценты COVID-19, постковидный синдром, психоневрологический фенотип, HADS, MFI-20, SCL-90-R, SF-36

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов



## Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы Рег. № FWNР-2025-0001.

## Соответствие принципам этики

Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статья получена 06.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 17.03.2025 г.

Принята к публикации 24.04.2025 г.

**Для цитирования:** Зорина В.В., Карасева А.А., Гарбузова Е.В. и др. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА. Архив внутренней медицины. 2025; 15(5): 346-357. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-346-357. EDN: NAVYDB

## Abstract

**Aim.** To study the characteristics of the neuropsychiatric phenotype of postCOVID syndrome in COVID-19 convalescents. **Materials and methods.** A sample of 270 COVID-19 convalescents (mean age —  $53.2 \pm 13.2$ , ( $n=130$ , 48.1% men)): 62 (23.0%) without postCOVID syndrome and 208 (77.0%) with postCOVID syndrome. In the subgroup with postCOVID syndrome, 134 (64.4%) convalescents had a neuropsychiatric phenotype. The study took into account medical history data, assessed the neuropsychiatric status on the following scales: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90), 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), all patients were consulted by a neurologist, a somnologist and a therapist. **Results.** The structure of the neuropsychiatric phenotype: insomnia ( $n=74$ , 55.2%), severe asthenia (MFI-20 scale,  $n=55$ , 41.0%), anxiety and depression (HADS scale,  $n=37$ , 27.6%,  $n=32$ , 23.9%, respectively), anosmia/dysosmia ( $n=13.9.7\%$ ), ageusia/dysgeusia ( $n=6$ , 4.5%). According to the SF-36 questionnaire, in the group of people with a neuropsychiatric phenotype, a marked decrease in indicators was detected in all subscales. According to the SCL-90-R questionnaire, the group with the neuropsychiatric phenotype showed a marked increase in all subscales. The following features were noted in women with a neuropsychiatric phenotype: indicators were lower on the scales: physical functioning by 1.1 times ( $p=0.017$ ), role-playing functioning due to physical condition by 1.6 times ( $p=0.031$ ) (SF-36 scale), indicators of obsessive-compulsive disorder by 1.7 times higher ( $p=0.028$ ), depression 1.5 times ( $p=0.005$ ), anxiety 2 times ( $p=0.017$ ) (SCL-90 scale), according to the results of the HADS scale assessment, the incidence of depression in women with the neuropsychiatric phenotype of postCOVID syndrome is 3 times higher ( $p=0.043$ ) compared with men, having the same phenotype. **Conclusion.** The neuropsychiatric phenotype of postCOVID syndrome is characterized by the presence of insomnia, severe asthenia, anxiety, depressive disorders, anosmia/dysosmia, and ageusia/dysgeusia. Individuals with a neuropsychiatric phenotype have reduced indicators of quality of life and the level of psychological well-being of the individual in all subscales, according to the SF-36 and SCL-90-R questionnaires. The incidence of neuropsychiatric phenotype, as well as the severity of psychopathological symptoms, is higher in the group of women.

**Key words:** COVID-19 convalescents, postcovid syndrome, neuropsychiatric phenotype, HADS, MFI-20, SCL-90-R, SF-36

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Source of funding

The study was carried out within the framework of the budget topic Reg. No. FWNР-2025-0001.

## Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute of Therapeutic Microbiology and Microbiology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk (Protocol No. 71 dated 11/10/2020). All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study and process personal data.

Article received on 06.02.2025

Reviewer approved 17.03.2025

Accepted for publication on 24.04.2025

**For citation:** Zorina V.V., Karaseva A.A., Garbuzova E.V. et al. Characteristics of The Neuropsychiatric Phenotype of Postcovid Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 346-357. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-346-357. EDN: NAVYDB

COVID-19 — Coronavirus disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), ПКС — постковидный синдром, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН — Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», РНК — рибонуклеиновая кислота, SARS-COV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (тяжёлый острый респираторный синдром коронавируса 2), ПЦР — полимеразная цепная реакция, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФА <3 ч/н — физическая активность менее трех часов в неделю, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ПНФ — психоневрологический фенотип, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), MFI-20 — Multidimensional Fatigue Inventory (субъективная шкала оценки астении), SF-36 — 36-Item Short-Form Health Survey (опросник субъективной оценки качества жизни), SCL-90-R — Symptom Checklist-90-Revised (опросник выраженности психопатологической симптоматики), АД — артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, GAD-7 — Generalized Anxiety Disorder-7 (опросник тревожного расстройства)

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала значительное воздействие не только на соматический статус пациентов, но также на психоэмоциональное благополучие [1, 2]. В насто-

ящее время постковидные проявления, оказывающие влияние на психоневрологическое состояние, являются актуальной всемирной проблемой. По данным ряда исследований у реконвалесцентов COVID-19 часто регистрировались усталость, инсомния, а также тре-

вога или депрессия [3-5], однако спектр клинических проявлений психоневрологического статуса реконвалесцентов COVID-19 намного шире [6-8], что требует дальнейшей систематизации и изучения с целью разработки персонализированного подхода и определения групп риска у пациентов, перенесших COVID-19.

**Цель:** изучить характеристики психоневрологического фенотипа постковидного синдрома (ПКС) у реконвалесцентов COVID-19.

### Материалы и методы

На базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) было выполнено одномоментное обсервационное исследование. В исследовании принимали участие 270 реконвалесцентов COVID-19, средний возраст — 53,2±13,2 года, (n=130, 48,1 % мужчин).

Таблица 1. Исходные клинические характеристики реконвалесцентов COVID-19

Показатель	Реконвалесценты COVID-19 n=270
Возраст лет, Ме [25;75]	53,0[43,0;64,0]
Мужчины, абс. (%)	130(48,1)
Тяжесть течения острого COVID-19, абс. (%)	Легкое течение 127(47,0)
	Среднетяжелое течение 128(47,4)
	Тяжелое течение 15(5,6)
ИМТ, Ме [25;75], кг/м2	28,4[24,8;32,6]
ОТ, Ме [25;75], см	97,0[87,0;108,0]
Курение, абс. (%)	94(34,8)
ЧСС, Ме [25;75], уд/мин	67,0 [60,0;73,0]
ФА <3 ч/н, абс. (%)	197(73,0)
САД, Ме [25;75], мм рт.ст.	125,0[115,8;135,0]
ДАД, Ме [25;75] мм рт.ст.	80,0[74,8;87,0]
Наличие преддиабета, абс. (%)	64(23,7)
Наличие сахарного диабета 2 типа, абс. (%)	34(12,6)
Степень артериальной гипертензии, абс. (%)	I степень 33 (12,2)
	II степень 55 (20,4)
	III степень 79 (29,3)
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний до дебюта COVID-19, абс. (%)	161(59,6)
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний после дебюта COVID-19, абс. (%)	177(65,6)
Наличие бронхолегочных заболеваний до дебюта COVID-19, абс. (%)	28(10,4)
Наличие бронхолегочных заболеваний после дебюта COVID-19, абс. (%)	32(12,6)

Примечание\* ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФА <3 ч/н — физическая активность менее трех часов в неделю, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление

Критериями включения в исследование являлись: наличие инфекции COVID-19, подтвержденное положительным анализом рибонуклеиновой кислоты (РНК) Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-COV-2) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время заболевания и/или наличием антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2, истечение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, наличие информированных согласий на обследование и обработку персональных данных. Критерием невключения являлись наличие острых и обострения хронических инфекций на момент исследования. Все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исходные клинические данные реконвалесцентов COVID-19 представлены в таблице 1.

Все исследуемые были разделены на группы в зависимости от наличия ПКС с учетом критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8]: 62 (23,0%) без ПКС (n=36, 58,1 % мужчин) и 208 (77,0%) с ПКС (n=94, 45,2 % мужчин). В группе с ПКС 134 (64,4%) реконвалесцента (средний возраст 53,79±13,28 лет, n=53, 39,6 % мужчин) имели психоневрологический фенотип (ПНФ).

Table 1. Initial clinical characteristics of COVID-19 convalescents

Indicator		COVID-19 Convalescents n=270
Age of years, Me [25;75]		53,0[43,0;64,0]
Men, abs (%)		130(48,1)
Severity of the course of acute COVID-19, abs (%)	Light current	127(47,0)
	Moderate current	128(47,4)
	Heavy current	15(5,6)
BMI, Me [25;75], kg/m2		28,4[24,8;32,6]
WC, Me [25;75], cm		97,0[87,0;108,0]
Smoking, abs.(%)		94(34,8)
HR, Me [25;75], beats/min		67,0 [60,0;73,0]
PA<3 hours/week, abs.(%)		197(73,0)
SBP, Me [25;75], mmHg		125,0[115,8;135,0]
DBP, Me [25;75], mmHg		80,0[74,8;87,0]
The presence of prediabetes, abs. (%)		64(23,7)
The presence of type 2 diabetes, abs. (%)		34(12,6)
The degree of arterial hypertension, abs. (%)	I degree	33 (12,2)
	II degree	55 (20,4)
	III degree	79 (29,3)
The presence of cardiovascular diseases before the debut of COVID-19, abs. (%)		161(59,6)
The presence of cardiovascular diseases after the debut of COVID-19, abs. (%)		177(65,6)
Presence of bronchopulmonary diseases before the debut of COVID-19, abs. (%)		28(10,4)
The presence of bronchopulmonary diseases after the debut of COVID-19, abs. (%)		32(12,6)

Note\* BMI — body mass index, WC — waist circumference, HR — heart rate, FA<3 h/w — physical activity less than three hours per week, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure

Критериями определения ПНФ являлись возникшие после перенесенного COVID-19 тревога и депрессия (по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), выраженная астения (по шкале Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)), инсомния, агевзия/дисгевзия, аносмия/дизосмия. Структура ПНФ представлена на рисунке 1.

ПНФ в комбинации с другими постковидными проявлениями (смешанный фенотип) имели 67 (32,2%) реконвалесцентов COVID-19, ПНФ в изолированном проявлении (моно-фенотип) также встречался у 67 (32,2%) реконвалесцентов COVID-19 случаев среди лиц с ПКС (рис. 2).

В ходе исследования учитывались демографические характеристики (пол, возраст), анамнез заболевания, наличие хронических заболеваний. Была проведена антропометрия, включающая измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ). Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле расчета индекса Кетле:  $ИМТ = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м)}^2$  [10]. Измерение артериального давления (АД) проводилось трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron («Omron Healthcare Co., Ltd. M5-I», Япония) с регистрацией среднего значения 3-х измерений.

Всем пациентам была забрана венозная кровь (однократно) натощак, период голодания составил 8-14 часов. Определение показателей клинического анализа крови (общий анализ, лейкоцитарная формула), проводился на автоматическом гематологическом анализаторе MicroCC-20Plus (HTI, США) с использованием наборов «Clinical Diagnostis Solution Inc» и «Streck Labs» (США). Независимо от результатов автоматизированной оценки также проводилась «ручная» микроскопия мазка крови, которая включала в себя определение общей концентрации лейкоцитов крови и процентного соотношения основных субпопуляций лейкоцитов. Скорость оседания эритроцитов определялась прямым методом Панченкова.

Биохимические показатели крови определялись с использованием наборов «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

У всех обследованных были проведены: субъективная оценка качества жизни при помощи опросника 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) и субъективная оценка психического состояния с помощью опросника Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). Проведенный опрос SF-36 позволяет оценить физическое, психологическое и социальное функционирование пациента. Результаты опросника SF-36 представляются в баллах по 8 шкалам (максимум 100 баллов): общее состояние здоровья (General Health, GH); физическое функционирование (Physical Functioning, PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE); социальное функционирование (Social Functioning, SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); интенсивность боли (Bodily Pain, BP); жизненная активность (Vitality, VT); психическое здоровье (Mental Health, MH) [11]. Для субъективной оценки психического состояния респондентов применялся опросник выраженности психопатологической симптоматики — SCL-90-R в адаптации Н.В. Тарабриной [12], позволяющий определить диапазон и выраженность психопатологических проявлений, а также интенсивность состояния психологического дистресса [13]. Тревога и депрессия диагностировались при сумме баллов  $\geq 8$  по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии, соответственно (HADS) [14]. Выраженный астенический синдром определялся с помощью субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) при сумме баллов  $\geq 60$  по всем подшкалам [15]. Диагноз инсомнии был выставлен на основании заключения осмотра врача-сомнолога. Агевзия/дисгевзия и аносмия/дизосмия были диагностированы на основании заключения врача терапевта.



Рисунок 1. Структура психоневрологического фенотипа

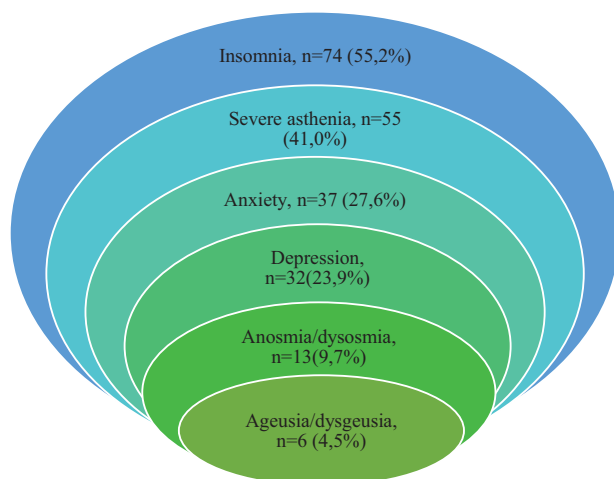
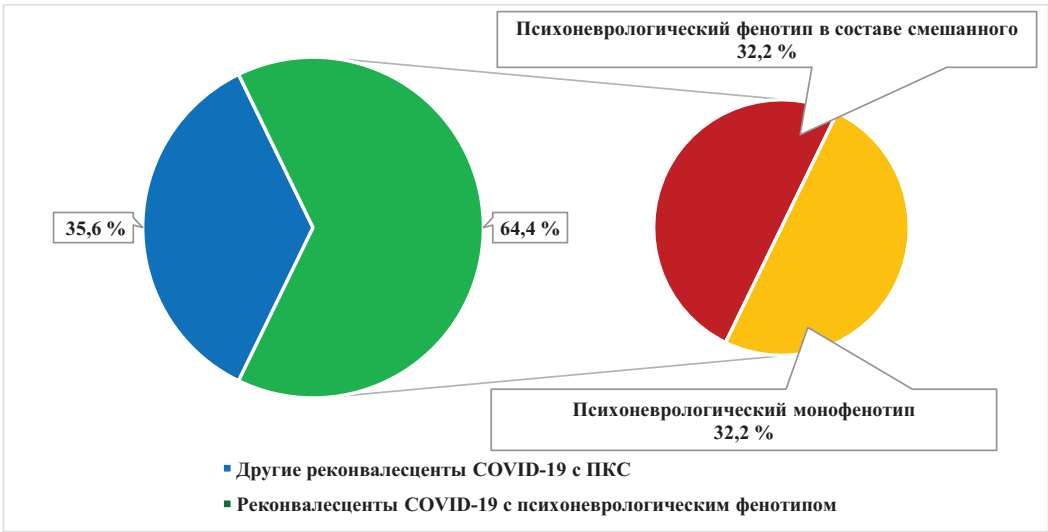
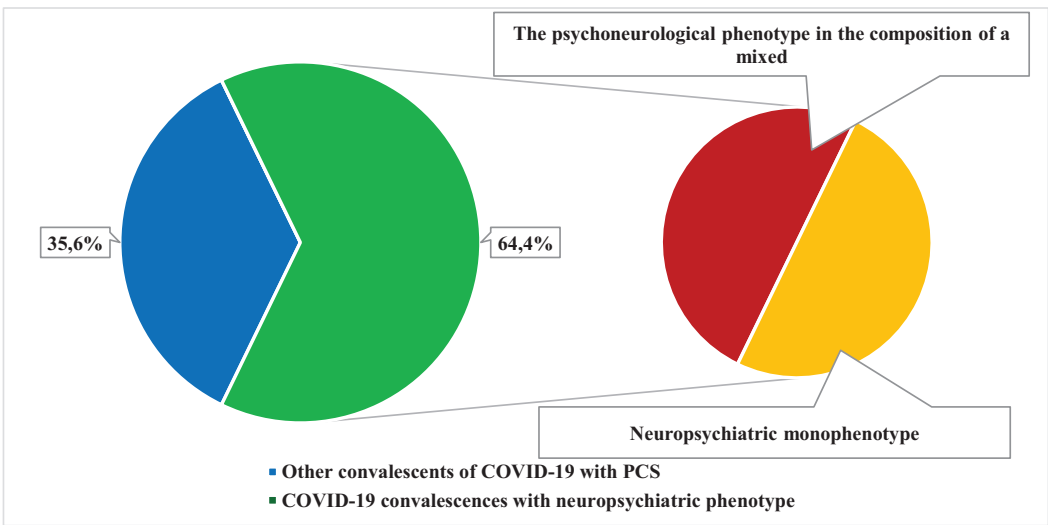


Figure 1. The structure of the neuropsychiatric phenotype



**Рисунок 2.**  
Психоневрологический фенотип среди лиц с постковидным синдромом



**Figure 2.**  
Neuropsychiatric phenotype among people with postCOVID syndrome

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 13.0). Для оценки распределения использовали тест Колмогорова–Смирнова. В связи с непараметрическим распределением количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q25; Q75). Использовали: критерий Манна-Уитни для сравнения групп. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

Результаты

У лиц со смешанным ПНФ в качестве сочетанной патологии были представлены фенотипы: ПНФ+эндокринные проявления (n=34, 50,7%), ПНФ+алопеция (n=8, 11,9%), ПНФ+бронхолегочные проявления (n=8, 11,9%), ПНФ+сердечно-сосудистые проявления (n=5, 7,8%), поражение трех и более систем, включая психоневрологические проявления (n=12, 17,9%).

Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у лиц с ПНФ и другими реконвалесцентами с ПКС представлена в таблице 2.

По данным лабораторных показателей в группе с ПНФ уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) был ниже в 1,1 раза.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПНФ у мужчин и женщин (со стандартизацией по полу и возрасту) в модель был включен показатель, имеющий статистическую разницу между группами реконвалесцентов COVID-19 с ПНФ и других реконвалесцентов COVID-19 (ГПН), а также ИМТ, так как по данным литературы ожирение является одним из ведущих факторов риска развития COVID-19 [16,17] ( $\chi^2=9,531$ ,  $R^2=0,045$ ,  $p=0,049$ ). Данные представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ показателей качества жизни (оцененного с помощью опросника SF-36) между двумя группами реконвалесцентов COVID-19 с ПНФ и другими фенотипами ПКС, показал, что по всем субшкалам реконвалесценты с ПНФ имели худшие показатели (таблица 4).

В таблице 5 представлены данные опросника SCL-90-R у лиц с ПНФ. Ожидается, наблюдается повышение всех показателей шкалы у реконвалесцентов с ПНФ по сравнению с показателями у реконвалесцентов с ПКС без него.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных параметров реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом и других реконвалесцентов COVID-19 с постковидным синдромом

Показатели	Реконвалесценты COVID-19 с ПНФ n=134	Другие реконвалесценты COVID-19 с ПКС n=74	p
Возраст лет, Ме [25;75]	55,00 [43,00;65,25]	56,00 [47,50;65,00]	0,467
Мужчины, абс (%)	53 (39,6)	41 (55,4)	<b>0,028</b>
ИМТ, Ме [25;75], кг/м²	28,72 [24,98;32,52]	29,05 [25,61;33,69]	0,473
АО, абс. (%)	109 (81,3)	62,00 (83,8)	0,839
Курение, абс. (%)	47 (35,1)	25 (33,8)	0,851
ФА <3 ч/н, абс. (%)	94 (70,1)	52 (70,3)	0,979
САД, Ме [25;75], мм рт.ст.	127,25 [115,00;135,00]	126,25 [117,50;137,50]	0,577
ДАД, Ме [25;75] мм рт.ст.	80,00 [74,50;87,50]	80,00 [75,00;87,50]	0,914
ЧСС, Ме [25;75], уд/мин	65,50 [60,00;75,00]	67,00 [62,00;73,00]	0,680
Лейкоциты, Ме [25;75], x10 <sup>9</sup>	5,50 [4,78;6,60]	6,10 [5,05;7,40]	<b>0,046</b>
Гемоглобин, Ме [25;75], г/л	136,50 [126,00;146,00]	137,00 [126,00;149,50]	0,598
СОЭ, Ме [25;75], мм/мин	13,00 [7,00;20,00]	15,00 [10,00;20,00]	0,287
ГПН, Ме [25;75], ммоль/л	6,10 [5,70;6,70]	6,70 [5,88;7,53]	<b>0,003</b>
вчСРБ, Ме [25;75], мг/л	3,78 [1,72;9,39]	3,87 [2,46;12,17]	0,231

Примечание. \* ИМТ — индекс массы тела, АО — абдоминальное ожирение, ФА<3– физическая активность менее 3 часов в неделю, САД — систолическое артериальное давление, ДАД–диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ПКС-постковидный синдром, ПНФ-психоневрологический фенотип

Table 2. Comparative characteristics of clinical and laboratory parameters of COVID-19 convalescents with neuropsychiatric phenotype and other COVID-19 convalescents with postCOVID syndrome

Indicators	Convalescences of COVID-19 with PNF n=134	Other COVID-19 convalescents with PCS n=74	p
Age of years, Me [25;75]	55,00 [43,00;65,25]	56,00 [47,50;65,00]	0,467
Men, abs (%)	53 (39,6)	41 (55,4)	<b>0,028</b>
BMI, Me [25;75], kg/m²	28,72 [24,98;32,52]	29,05 [25,61;33,69]	0,473
WC, Me [25;75], cm	109 (81,3)	62,00 (83,8)	0,839
Smoking, abs.(%)	47 (35,1)	25 (33,8)	0,851
PA<3 hours/week, abs.(%)	94 (70,1)	52 (70,3)	0,979
SBP, Me [25;75], mmHg	127,25 [115,00;135,00]	126,25 [117,50;137,50]	0,577
DBP, Me [25;75], mmHg	80,00 [74,50;87,50]	80,00 [75,00;87,50]	0,914
HR, Me [25;75], beats/min	65,50 [60,00;75,00]	67,00 [62,00;73,00]	0,680
White blood cells, Me [25;75], x10 <sup>9</sup>	5,50 [4,78;6,60]	6,10 [5,05;7,40]	<b>0,046</b>
Hemoglobin, Me [25;75], g/l	136,50 [126,00;146,00]	137,00 [126,00;149,50]	0,598
ESR, Me [25;75], mm/min	13,00 [7,00;20,00]	15,00 [10,00;20,00]	0,287
FPG, Me [25;75], mmol/l	6,10 [5,70;6,70]	6,70 [5,88;7,53]	<b>0,003</b>
hsCRP, Me [25;75], mg/l	3,78 [1,72;9,39]	3,87 [2,46;12,17]	0,231

Note. \* BMI — body mass index, WC — abdominal obesity, PA<3– physical activity of less than 3 hours per week, SBP — systolic blood pressure, DBP–diastolic blood pressure, HR — heart rate, ESR — erythrocyte sedimentation rate, FPG — fasting blood plasma glucose, hsCRP — highly sensitive C-reactive protein, PCS-postcovoid syndrome, PNF-neuropsychiatric phenotype

Таблица 3. Логистический многофакторный регрессионный анализ показателей, ассоциированных с психоневрологическим фенотипом постковидного синдрома (со стандартизацией по полу и возрасту)

Переменная	Модель Exp(B) <sub>i</sub>	p
Возраст, на 1 год	0,992 (0,968-1,017)	0,540
Пол (М/Ж)	1,908 (1,049-3,469)	<b>0,034</b>
ИМТ, на 1 кг/м²	0,991 (0,939-1,045)	0,725
ГПН, на 1 ммоль/л	0,875(0,733-1,045)	0,140

Примечание. \* ИМТ — индекс массы тела, ГПН-глюкоза плазмы крови натощак

Table 3. Logistic multifactorial regression analysis of indicators associated with the neuropsychiatric phenotype of postcovoid syndrome (with standardization by gender and age)

Variable	The Exp(B)1 model	p
Age, for 1 year	0,992 (0,968-1,017)	0,540
Sex (M/W)	1,908 (1,049-3,469)	<b>0,034</b>
BMI, per 1 kg/m²	0,991 (0,939-1,045)	0,725
FPG, per 1 mmol/l	0,875(0,733-1,045)	0,140

Note. \* BMI — body mass index, FPG-fasting blood plasma glucose



**Таблица 4.** Данные опросника SF-36 у лиц с постковидным синдромом с психоневрологическим фенотипом и другими фенотипами

Показатели	Реконвалесценты COVID-19 с ПНФ n=134	Другие реконвалесценты COVID-19 с ПКС n=74	p
1. Физическое функционирование (Physical Functioning — PF)	80,00 [65,00;95,00]	90,00 [75,00;95,00]	<b>0,024</b>
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP)	75,00 [25,00;100,00]	100,00 [50,00;100,00]	<b>0,007</b>
3. Интенсивность боли (Bodily pain — BP)	74,00 [51,00;100,00]	84,00 [69,50;100,00]	<b>0,012</b>
4. Общее состояние здоровья (General Health — GH)	57,00 [40,00;72,00]	72,00 [60,00;82,00]	<b>&lt;0,001</b>
5. Жизненная активность (Vitality — VT)	55,00 [45,00;70,00]	70,00 [58,75;80,00]	<b>&lt;0,001</b>
6. Социальное функционирование (Social Functioning — SF)	75,00 [62,50;100,00]	87,50 [75,00;100,00]	<b>0,001</b>
7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RoleEmotional — RE)	66,67 [33,33;100,00]	100,00 [66,67;100,00]	<b>0,001</b>
8. Психическое здоровье (Mental Health — MH)	64,00 [52,00;80,00]	80,00 [72,00;88,00]	<b>&lt;0,001</b>
9. Физический компонент здоровья (Physical health — PH)	47,79 [39,16;53,27]	51,11 [46,12;55,04]	<b>0,022</b>
10. Психологический компонент здоровья (Mental Health — MH)	45,51 [35,19;52,63]	53,95 [47,60;58,24]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. \*ПКС-постковидный синдром, ПНФ-психоневрологический фенотип

**Table 4.** Data from the SF-36 questionnaire in individuals with postcovid syndrome with neuropsychiatric phenotype and other phenotypes

Indicators	Convalescences of COVID-19 with PNF n=134	Other COVID-19 convalescents with PCS n=74	p
1. Physical functioning (Physical Functioning — PF)	80,00 [65,00;95,00]	90,00 [75,00;95,00]	<b>0,024</b>
2. Role-based functioning due to physical condition (Role-Physical Functioning — RP)	75,00 [25,00;100,00]	100,00 [50,00;100,00]	<b>0,007</b>
3. Pain intensity (Bodily pain — BP)	74,00 [51,00;100,00]	84,00 [69,50;100,00]	<b>0,012</b>
4. General health status (General Health — GH)	57,00 [40,00;72,00]	72,00 [60,00;82,00]	<b>&lt;0,001</b>
5. Vital activity (Vitality — VT)	55,00 [45,00;70,00]	70,00 [58,75;80,00]	<b>&lt;0,001</b>
6. Social functioning (Social Functioning — SF)	75,00 [62,50;100,00]	87,50 [75,00;100,00]	<b>0,001</b>
7. Role-based functioning due to emotional state (RoleEmotional — RE)	66,67 [33,33;100,00]	100,00 [66,67;100,00]	<b>0,001</b>
8. Mental health (Mental Health — MH)	64,00 [52,00;80,00]	80,00 [72,00;88,00]	<b>&lt;0,001</b>
9. The physical component of health (Physical health — PH)	47,79 [39,16;53,27]	51,11 [46,12;55,04]	<b>0,022</b>
10. The psychological component of health (Mental Health — MH)	45,51 [35,19;52,63]	53,95 [47,60;58,24]	<b>&lt;0,001</b>

Note. \*PCS-postcovid syndrome, PNF-neuropsychiatric phenotype

**Таблица 5.** Данные опросника SCL-90-R у лиц с постковидным синдромом с психоневрологическим фенотипом и другими фенотипами

Показатели	Реконвалесценты COVID-19 с ПНФ n=134	Другие реконвалесценты COVID-19 с ПКС n=74	p
1. Соматизация (SOM)	0,75 [0,50;1,23]	0,50 [0,25;0,77]	<b>&lt;0,001</b>
2. Обсессивно-компульсивные расстройства (O-S)	0,70 [0,40;1,10]	0,40 [0,20;0,70]	<b>&lt;0,001</b>
3. Межличностная сензитивность (INT)	0,56 [0,22;0,89]	0,33 [0,11;0,56]	<b>0,001</b>
4. Депрессия (DEP)	0,62 [0,31;0,92]	0,23 [0,08;0,52]	<b>&lt;0,001</b>
5. Тревожность (ANX)	0,50 [0,20;0,80]	0,20 [0,00;0,38]	<b>&lt;0,001</b>
6. Враждебность (HOS)	0,50 [0,17;0,71]	0,17 [0,04;0,50]	<b>&lt;0,001</b>
7. Фобическая тревожность (PHOB)	0,14 [0,00;0,32]	0,00 [0,00;0,14]	<b>0,018</b>
8. Паранойальные симптомы (PAR)	0,25 [0,00;0,67]	0,17 [0,00;0,33]	<b>0,017</b>
9. Психотизм (PSY)	0,15 [0,00;0,30]	0,00 [0,00;0,20]	<b>&lt;0,001</b>
Суммарное число баллов	42,00 [28,00;75,00]	24,00 [15,00;38,00]	<b>&lt;0,001</b>
Общий индекс тяжести симптомов (GSI)	0,47 [0,31;0,83]	0,27 [0,17;0,42]	<b>&lt;0,001</b>
Индекс личного симптоматического дистресса (PSDI)	1,35 [1,18;1,74]	1,15 [1,03;1,38]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. \*ПКС-постковидный синдром, ПНФ-психоневрологический фенотип

*Table 5. Data from the SCL-90-R questionnaire for individuals with postcovid syndrome with neuropsychiatric phenotype and other phenotypes*

Indicators	Convalescences of COVID-19 with PNF n=134	Other COVID-19 convalescents with PCS n=74	p
1. Somatization (SOM)	0,75 [0,50;1,23]	0,50 [0,25;0,77]	<0,001
2. Obsessive-compulsive disorder (O-S)	0,70 [0,40;1,10]	0,40 [0,20;0,70]	<0,001
3. Interpersonal sensitivity (INT)	0,56 [0,22;0,89]	0,33 [0,11;0,56]	0,001
4. Depression (DEP)	0,62 [0,31;0,92]	0,23 [0,08;0,52]	<0,001
5. Anxiety (ANX)	0,50 [0,20;0,80]	0,20 [0,00;0,38]	<0,001
6. Hostility (HOS)	0,50 [0,17;0,71]	0,17 [0,04;0,50]	<0,001
7. Phobic anxiety (PHOB)	0,14 [0,00;0,32]	0,00 [0,00;0,14]	0,018
8. Paranoid symptoms (PAR)	0,25 [0,00;0,67]	0,17 [0,00;0,33]	0,017
9. Psychoticism (PSY)	0,15 [0,00;0,30]	0,00 [0,00;0,20]	<0,001
Total number of points	42,00 [28,00;75,00]	24,00 [15,00;38,00]	<0,001
General index of severity of symptoms (GSI)	0,47 [0,31;0,83]	0,27 [0,17;0,42]	<0,001
Index of personal symptomatic distress (PSDI)	1,35 [1,18;1,74]	1,15 [1,03;1,38]	<0,001

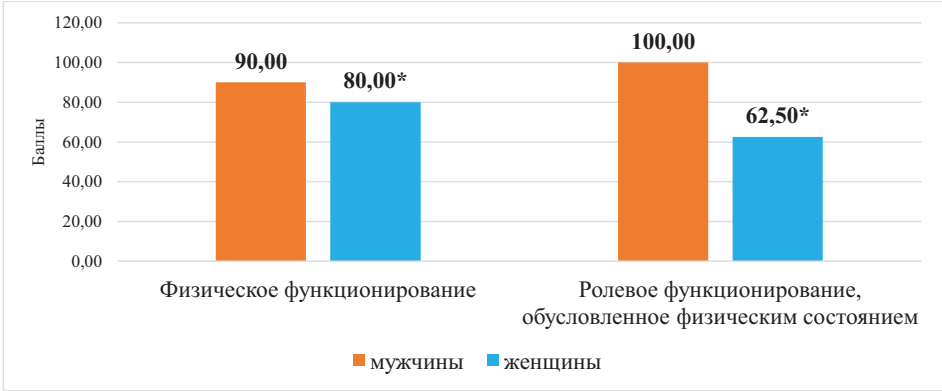
Note. \*PCS-postcovid syndrome, PNF-neuropsychiatric phenotype

У женщин с ПНФ показатели по опроснику SF-36 были ниже, чем у мужчин: физическое функционирование в 1,1 раза ( $p=0,017$ ) и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием в 1,6 раза ( $p=0,031$ ). Данные представлены на рисунке 3.

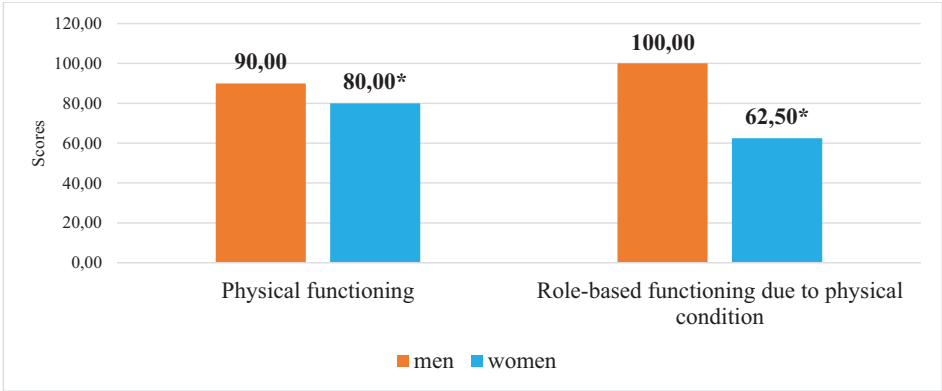
Согласно анализу данных опросника SCL-90-R, женщины имели более выраженные симптомы по следующим субшкалам: обсессивно-компульсивные расстройства в 1,7 раза ( $p=0,028$ ), депрессия в 1,5 раза ( $p=0,005$ ), тревожность в 2 раза ( $p=0,017$ ) и в целом имели более неблагоприятный психопатологический статус (рис. 4).

По шкале MFI-20 частота выраженной астении у мужчин с ПНФ составила 37,7%, у женщин с ПНФ-43,2%, статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,744$ ).

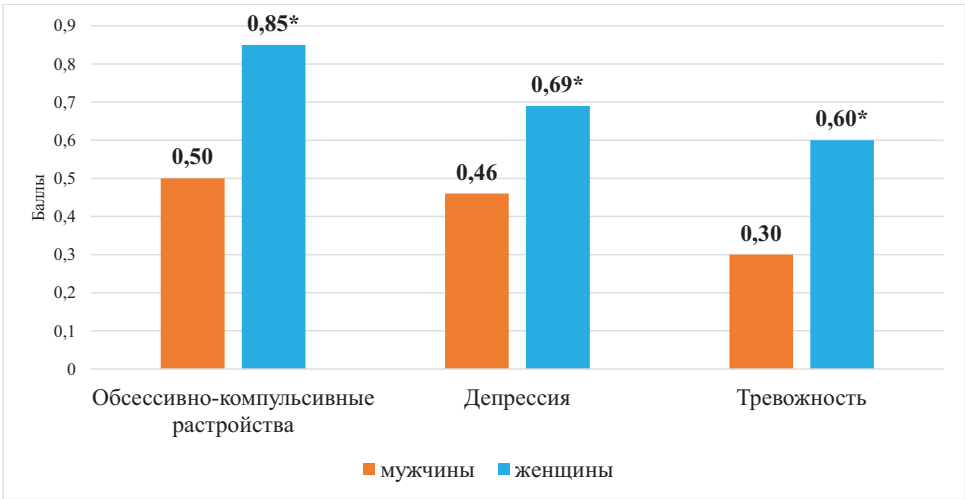
По шкале HADS депрессия у женщин с ПНФ регистрировалась в 17,1 % случаев, что в 3 раза чаще, чем у мужчин (6,2 %,  $p=0,043$ ). Частота тревоги у женщин составила 27,2 %, аносмии/дисосмии — 6,2%, инсомнии — 63,0 %, агевзии/дисгевзии — 3,7%, а у мужчин — 28,3 %, 15,1 %, 43,4 % и 5,7 % соответственно, значимых различий получено не было ( $p=0,872$ ,  $p=0,088$ ,  $p=0,430$ ,  $p=0,598$ ).



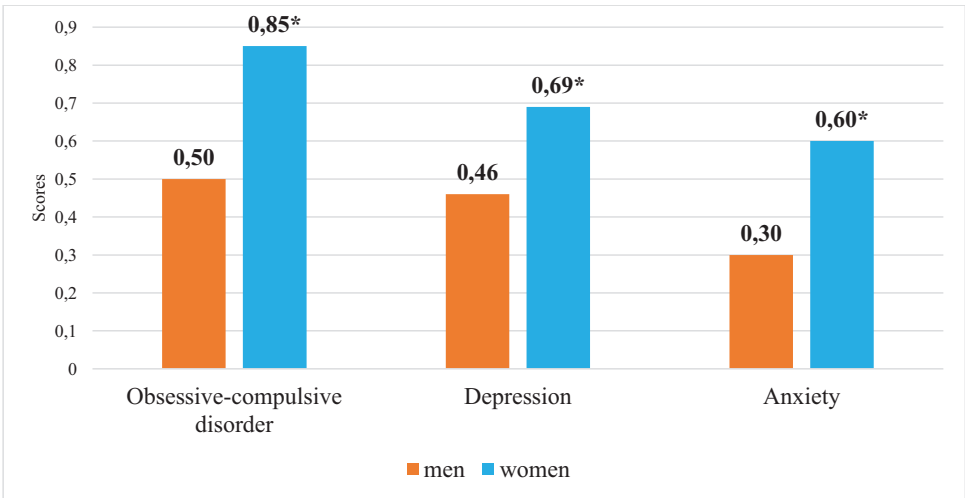
**Рисунок 3.** Бальная оценка показателей физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием у женщин и мужчин с психоневрологическим фенотипом по данным опросника SF-36



**Figure 3.** Scoring of indicators of physical functioning and role functioning due to physical condition in women and men with neuropsychiatric phenotype according to the SF-36 questionnaire



**Рисунок 4.** Бальная оценка по опроснику выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом



**Figure 4.** Score based on the SCL-90-R psychopathological symptoms severity questionnaire for men and women with a neuropsychiatric phenotype

**Обсуждение**

Изучение нейротропного потенциала SARS-CoV-2 актуально в рамках ПКС. Спайк белок SARS-CoV-2 характеризуется высокой афинностью к ангиотензин-превращающему ферменту 2, который экспрессируется на мембранах эндотелиальных клеток капилляров. Выход вирусных частиц из эндотелиальных клеток повреждает гематоэнцефалический барьер, что приводит к попаданию вируса в центральную нервную систему [18-20]. Многообразие неврологической симптоматики требует детального анализа и исследований с целью совершенствования мер профилактики и понимания долгосрочных эффектов COVID-19.

Депрессивные симптомы ПКС являются одними из наиболее распространенных осложнений инфекции. По данным метаанализа (Premraj L. et al., 2022), в котором было проанализировано 18 исследований, охватывающих в общей сложности 10 530 пациентов, частота депрессии в постковидном периоде составляла 17% [21]. По данным исследования Buttery S. и соавторов (2021) эта цифра достигает 43,1% [22]. Факторами риска выступают женский пол, наличие психологической патологии в анамнезе, системного воспаления в остром периоде [23]. Остается спорным вклад возраста и тяжести течения острого COVID-19 в развитии депрессии [23-25]. В нашем исследовании депрессия по

шкале HADS чаще наблюдалась у женщин, что соответствует ряду исследований [26, 27] Возрастные отличия не нашли статистического подтверждения в нашем исследовании.

Симптомы тревоги в острой фазе COVID-19 и постковидном периоде по частоте не уступают симптомам депрессии. Так, в китайском исследовании, с включением 7236 участников, посвященном изучению тревоги во время вспышки COVID-19, оцененной с помощью шкалы GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7) (Huang Y. et al., 2020), было выявлено, что частота встречаемости тревожных расстройств достигла 35,1 %, вне зависимости от полового признака. Возраст до 35 лет стал фактором риска у данной категории участников [28]. Проявления тревоги, как отдаленных последствий инфекции (через 3-6 месяцев после дебюта заболевания), рассматривались в ряде исследований [29-31]. В нашей работе частота симптомов тревоги у участников превышала симптомы депрессии, что вероятно связано не только с патогенетическими характеристиками и коморбидностью процесса, но и с экономической и социальной проблемами самоизоляции во время карантина острого периода инфекции. При этом не было выявлено статистической разницы по половым и возрастным категориям, что характеризует развитие тревожных расстройств как проблему, затрагивающую все слои населения.

По данным исследований распространенность инсомнии достигает 25-47 % [31, 32]. Merikanto I. совместно с соавторами (2023), провели исследование, в ходе которого оценили распространённость проявлений бессонницы и дневной сонливости у реконвалесцентов COVID-19. Данные симптомы преобладали над другими и были ассоциированы с тяжелым течением заболевания [32]. В нашем исследовании симптомы инсомнии занимали лидирующие позиции у лиц с ПНФ, а также не были ассоциированы с тяжестью течения острого COVID-19, полом, возрастом, наличием тревоги и депрессии.

Известно, что астенический синдром сопровождает большинство инфекционных, неврологических и соматических заболеваний, проявляясь уже на начальных этапах патологического процесса [33]. Это один из наиболее распространённых симптомокомплексов, наблюдаемых у пациентов, перенёсших COVID-19, особенно в долгосрочной перспективе. По данным 54 исследований длительные симптомы COVID-19, включающие астению, чаще встречались у женщин [34]. Fernández-de-las-Reñas С. и соавторы (2021), описали длительность пребывания в стационаре, как фактор риска астенического синдрома [35]. Пожилой возраст выступает как фактор риска развития постковидной астении [36], однако, стоит учитывать влияние у данной категории лиц сопутствующих заболеваний в анамнезе, сниженной физической активности, замедления обменных процессов, ухудшения работы иммунной и гормональных систем организма, наличия гиповитаминоза и побочных эффектов, применяемых препаратов, что приводит к клиническому проявлению астении. В рамках нашего исследования была изучена выраженная астения как одно из проявлений ПНФ постковидного периода. Анализ факторов, таких как пол, возраст, тяжесть течения острого COVID-19, а также наличие сопутствующих заболеваний (дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа), не выявил статистически значимой взаимосвязи. Однако, среди исследуемой группы была отмечена высокая частота тревожных и депрессивных расстройств, а также инсомнии. Эти факторы могут как способствовать первичному проявлению астении, так и усиливать её симптомы, сочетаясь с инфекционной астенией.

Обонятельные и вкусовые расстройства являются одними из основных клинических проявлений острого COVID-19. Augustin M и соавторы (2021), описали сохранение anosмии и агевзии у 11-12 % реконвалесцентов COVID-19 [37]. Относительно других психоневрологических проявления в нашем исследовании, агевзия/дисгевзия и anosмия/дизосмия имели относительно небольшую частоту встречаемости, а также не зависели от пола и тяжести острого периода COVID-19.

## Заключение

Психоневрологический фенотип постковидного синдрома характеризуется наличием у пациентов инсомнии, выраженной астении, тревожных, депрессивных расстройств, anosмии/дизосмии и агевзии/дисгев-

зии. Выявлено, что у лиц с ПНФ показатели качества жизни (согласно опроснику SF-36) и уровень психологического благополучия личности (согласно опроснику SCL-90-R) значимо ниже по всем субшкалам.

Психоневрологический фенотип ассоциирован с женским полом. Кроме того, женщины характеризуются более выраженными тревожными, депрессивными и обсессивно-компульсивными симптомами, а также показателями ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием.

## Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Зорина В.В.:** сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи.

**Карасева А.А.:** сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи.

**Гарбузова Е.В.:** разработка концепции и дизайна рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

**Афанасьева А.Д.:** разработка концепции и дизайна рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

**Дума С.В.:** оценка психоневрологического статуса реконвалесцентов COVID-19 (осмотр, шкалы)

**Суханов А.В.:** оценка психоневрологического статуса реконвалесцентов COVID-19 (осмотр, шкалы)

**Шахтштейндер Е.В.:** руководитель проекта, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Логвиненко И.И.:** руководитель проекта, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Рагино Ю.И.:** окончательное утверждение рукописи для публикации.

## Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication.

**Zorina V.V.:** collecting, analyzing, interpreting data, writing a manuscript.

**Karaseva A.A.:** collecting, analyzing, interpreting data, writing a manuscript.

**Garbuzova E.V.:** development of the concept and design of the manuscript, verification of critically important intellectual content.

**Afanasyeva A.D.:** development of the concept and design of the manuscript, verification of critically important intellectual content.

**Duma S.V.:** assessment of the neuropsychiatric status of COVID-19 convalescents (examination, scales)

**Sukhanov A.V.:** assessment of the neuropsychiatric status of COVID-19 convalescents (examination, scales)

**Schachtschneider E.V.:** project manager, final approval of the manuscript for publication. **Logvinenko I.I.:** project manager, final approval of the manuscript for publication.

**Ragino Yu.I.:** final approval of the manuscript for publication.

## Список литературы / References:

- Boesl F., Audebert H., Endres M. et al. A neurological outpatient clinic for patients with post-COVID-19 syndrome — a report on the clinical presentations of the first 100 patients. *Front. Neurol.* 2021; 16(12):738405. doi: 10.3389/fneur.2021.738405.
- Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022; 101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.



3. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
4. Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalised for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1107–1120. doi: 10.1111/cea.13997
5. Sigfrid L., Drake T.M., Pauley E. et al. Long COVID in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: a prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 8:100186. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100186
6. Augustin M., Schommers P., Stecher M., et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;18(6):100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122
7. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
8. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022; 15(434):120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162
9. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
10. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23(4):311–325.  
Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A. et al. Obesity. Clinical recommendations. *Consilium Medicum-Consilium Medicum*. 2021; 23(4): 311–325 [in Russian]. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
11. Ware J. E., Snow K.K., Kosinski M. et al. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*, Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2000: 150.
12. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб, Питер. 2001; 272 с.  
Tarabrina N.V. Workshop on the psychology of post-traumatic stress. SPb., Peter.2001; 272 p. [in Russian].
13. DeRogatis L.R. *SCL-90-R: administration, scoring and procedures. Manual 1*. Baltimore: Clinical Psychometric Research; 1977:4-8
14. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
15. Tian J., Hong J.S. Application of the Chinese version of the MFI-20 in detecting the severe fatigue in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2217-23. doi: 10.1007/s00520-013-1783-x.
16. Amin M.T., Fatema K., Arefin S. et al. Obesity, a major risk factor for immunity and severe outcomes of COVID-19. *Biosci Rep*. 2021;41(8):BSR20210979. doi: 10.1042/BSR20210979
17. Vas P., Hopkins D., Feher M. et al. Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1892–1896. doi: 10.1111/dom.14134
18. Hu J., Jolkkonen J., Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 119:184-193. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.012
19. Yang J., Li Y., Wang S. et al. The SARS-CoV-2 main protease induces neurotoxic TDP-43 cleavage and aggregates. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):109. doi: 10.1038/s41392-023-01386-8
20. Рачин А.П., Котова О.В., Демьяновская Е.Г. и др. COVID-19 и постковидный синдром. Руководство для невролога. М, АБВ-пресс. 2023; 96 с.  
Rachin A.P., Kotova O.V., Demyanovskaya E.G. et al. COVID-19 and covid syndrome. *Neurologist's Guide*. М., ABC-press. 2023; 96 p. [in Russian]
21. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022; 15(434):120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162
22. Buttery S., Philip K.E.J., Williams P. et al. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001075. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001075
23. Mazza M.C., Palladini M., De Lorenzo R. et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun*. 2021;94:138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021.
24. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(5):e1089-e1098. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
25. Morin L., Savale L., Pham T. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *J. Am. Med. Assoc*. 2021;(325):1525–1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331
26. Fernández-de-Las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M. et al. Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Previously Hospitalized COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022, 19(15):9273. doi: 10.3390/ijerph19159273
27. Bai F., Tomasoni D., Falcinella C. et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):611.e9-611.e16. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
28. Huang Y., Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020; 12(288):112954. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112954
29. Frontera J.A., Yang D., Lewis A. et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J. Neurol. Sci*. 2021;426 doi: 10.1016/j.jns.2021.117486
30. D'Hondt S., Gisle L., De Pauw R. et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol. Sci*. 2021;42(12):4903–4907. doi: 10.1007/s10072-021-05586-4
31. Khan S.A., Ashkar R., Kumari S. et al. Long COVID syndrome: psychological and sexual dysfunction among survivors of COVID-19 infection. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(10):4788-4793. doi: 10.1097/MS9.0000000000001153.
32. Merikanto I., Dauvilliers Y., Chung F. et al. Sleep symptoms are essential features of long-COVID — Comparing healthy controls with COVID-19 cases of different severity in the international COVID sleep study (ICOSS-II). *J Sleep Res*. 2023 Feb;32(1):e13754. doi: 10.1111/jsr.13754.
33. Sokolova L.P., Staryh E.V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2022;122(4):44-51. doi: 10.17116/jnevro202212204144.
34. Wulf Hanson S., Abbafati C., Aerts J.G et al. With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following

- Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. 2022;328(16):1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931.
35. Fernández-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J. Infect.* 2021;83(2):237-279. doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.036
  36. Diez-Cirarda M., Yus-Fuertes M., Polidura C. et al. Share Neural basis of fatigue in post-COVID syndrome and relationships with cognitive complaints and cognition. 2024;340:116113. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116113.
  37. Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.

## Информация об авторах

**Зорина Валентина Валентиновна** — младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, e-mail: valentina.zorina@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-7933>

**Карасева Александра Александровна** — научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, e-mail: sas96@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

**Гарбузова Евгения Витальевна** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, e-mail: strukova.j@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

**Афанасьева Алёна Дмитриевна** — к.м.н., заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

**Дума Светлана Николаевна** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем внутренних болезней НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», заведующая консультативно-диагностическим отделением клиники НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: duma.svetlana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9644-7904>

**Суханов Андрей Владимирович** — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, e-mail: 25081973@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1407-269X>

**Шахтшнейдер Елена Владимировна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», заведующая сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, e-mail: 2117409@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6108-1025>

**Логвиненко Ирина Ивановна** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, заместитель руководителя по лечебной работе НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, e-mail: 111157@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

**Рагино Юлия Игоревна** — д.м.н, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»,

Новосибирск, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

## Information about the authors

**Valentina V. Zorina** — Junior Researcher, Sector for the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Federal Research Center for Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: valentina.zorina@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-7933>

**Alexandra A. Karaseva** — Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine, a branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: sas96@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

**Evgeniya V. Garbuzova** — PhD, Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine, a branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences "FRC ICG SB RAS", Novosibirsk, e-mail: strukova.j@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

**Alena D. Afanasyeva** — MD, PhD, Head of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>


**Svetlana N. Duma** — MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Internal Diseases, Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics SB RAS, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, e-mail: duma.svetlana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9644-7904>

**Andrey V. Sukhanov** — MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine, Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: 25081973@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1407-269X>

**Elena V. Shakhshneider** — MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapeutic Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics SB RAS, Head of the Sector for the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Novosibirsk, e-mail: 2117409@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6108-1025>

**Irina I. Logvinenko** — MD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Preventive Medicine, Deputy Head for Medical Work, Research Institute of Therapeutic Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, e-mail: 111157@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

**Yulia I. Ragino** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine — Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center of Cytology and Genetics SB RAS», Novosibirsk, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-358-366

УДК 616.248-074/-076

EDN: LYRKDO



С.Ю. Маймышева<sup>1</sup>, Л.К. Каражанова<sup>1</sup>, А.А. Чиныбаева<sup>2</sup>,  
А.Ю. Орехов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>— НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан<sup>2</sup>— НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

## КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ В ФЕНОТИПИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

S.Yu. Maimysheva<sup>1</sup>, L.K. Karazhanova<sup>1</sup>, A.A. Chinybaeva<sup>2</sup>,  
A.Yu. Orekhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>— NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan<sup>2</sup>— NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan

## Cluster Analysis in Phenotyping Patients with Severe Bronchial Asthma

### Резюме

Один из десяти пациентов с бронхиальной астмой имеет тяжелую астму, которая характеризуется наличием нескольких клинических фенотипов. **Цель исследования** — идентификация клинических фенотипов пациентов с трудноконтролируемой и тяжелой БА на основе кластерного анализа. **Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование с включением 200 пациентов с трудноконтролируемой БА. Критерии включения в исследование: тяжелая и трудноконтролируемая БА, все пациенты получали лечение согласно 4-5-й ступени согласно рекомендациям GINA; возраст старше 18 лет. Критерии исключения: наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции респираторной системы, онкологические заболевания, беременность. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования, а также исследовались уровни лептина, адипонектина, IL-6, IL-8, IL-4 и ФНО-α. С целью фенотипирования пациентов БА тяжелого течения был проведен кластерный анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ SPSS Statistics 20.0 и StatTech v. 4.7.2 (ООО «Статтех», Россия). **Результаты.** В исследовании было включено 200 пациентов, имеющих трудноконтролируемую БА, медиана возраста участников исследования составила 53,5 (39,0-59,25) лет. В результате кластерного анализа, выполненного методом k-средних, выделено 3 кластера. Были получены значимые различия в ИМТ, уровне эозинофилии и IgE, а также лептина ( $p < 0,001$  при сравнении 3 кластеров). Также установлены различия в уровнях провоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-4 ( $p = 0,003$  для 3 кластеров) и ФНО-α и IL-8 ( $p < 0,001$  при сравнении 3 кластеров). Установлено, что развитие гиперэозинофилии у пациентов с трудноконтролируемой БА может быть опосредовано не только уровнем ИЛ-4 (1,326, 95 %ДИ 1,132-1,554), но и ФНО-α (ОШ 1,046, 95 %ДИ 1,022-1,07) и ИЛ-8 (ОШ 1,054, 95 %ДИ 1,024-1,085). **Заключение.** Нами идентифицировано 3 кластера пациентов с трудно-контролируемой бронхиальной астмой на основе изучения клинико-лабораторных и инструментальных данных. Каждый идентифицированный кластер характеризуется специфической комбинацией лабораторных маркеров, что может учитываться при дальнейшем лечении пациентов с данным фенотипом астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, кластерный анализ, цитокины, лептин, эозинофил

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НАО «Медицинский университет Семей» (решение № 11 от 27.09.2017). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Статья получена 23.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 30.03.2025 г.

Принята к публикации 10.04.2025 г.

**Для цитирования:** Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Чиныбаева А.А. и др. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ В ФЕНОТИПИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 358-366. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-358-366. EDN: LYRKDO

## Abstract

One in 10 patients with asthma suffers from severe asthma, which is characterized by the presence of several clinical phenotypes. **The aim of the study** is to identify the clinical phenotypes of patients with difficult-to-control and severe asthma based on cluster analysis. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted, including 200 patients with difficult-to-control asthma. Inclusion criteria: severe and difficult-to-control asthma, all patients received treatment according to the 4th-5th step of the provided guidelines (GINA); age over 18 years. Exclusion criteria: the presence of chronic obstructive pulmonary disease, active infectious diseases, including respiratory infections, oncological diseases, pregnancy. All patients underwent clinical and laboratory tests, and levels of leptin, adiponectin, IL-6, IL-8, IL-4, and TNF- $\alpha$  were measured. To phenotype patients with severe asthma, cluster analysis was performed. Statistical data processing was conducted using SPSS Statistics 20.0 and StatTech v. 4.7.2 (StatTech, Russia). **Results:** The study included 200 patients with difficult-to-control asthma, with a median age of 53.5 (39.0-59.25) years. As a result of the cluster analysis using the k-means method, 3 clusters were identified. Significant differences were found in BMI, eosinophil count, IgE levels, and leptin ( $p < 0.001$  when comparing the 3 clusters). Differences were also found in the levels of pro-inflammatory cytokines, primarily IL-4 ( $p = 0.003$  for the 3 clusters), TNF- $\alpha$ , and IL-8 ( $p < 0.001$  when comparing the 3 clusters). It was established that the development of hyper-eosinophilia in patients with difficult-to-control asthma may be mediated not only by the IL-4 level (1.326, 95 % CI 1.132-1.554), but also by TNF- $\alpha$  (OR 1.046, 95 % CI 1.022-1.07) and IL-8 (OR 1.054, 95 % CI 1.024-1.085). **Conclusion:** We identified 3 clusters of patients with difficult-to-control bronchial asthma based on the study of clinical, laboratory, and instrumental data. Each identified cluster is characterized by a specific combination of laboratory markers, which can be taken into account when further treating patients with this asthma phenotype.

**Key words:** bronchial asthma, cluster analysis, cytokines, leptin, eosinophils

## Conflict of interests

The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the Local Ethics Committee of Semey Medical University, Kazakhstan (extract from the protocol No. 11. September 27, 2017). Informed consent was obtained from all subjects participating in the study. Written informed consent was also obtained from patients for the publication of this article

Article received on 23.02.2025

Reviewer approved 30.03.2025

Accepted for publication on 10.04.2025

**For citation:** Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Chinybaeva A.A. et al. Cluster Analysis in Phenotyping Patients with Severe Bronchial Asthma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 358-366. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-358-366. EDN: LYRKDO

БА — бронхиальная астма; ИЛ (IL) — интерлейкин; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ПСВ — пиковая скорость выдоха

## Введение

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, ассоциированное с хроническим воспалением респираторного тракта [1], представляет собой одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Согласно результатам крупных эпидемиологических отчетов, ее встречаемость составляет около 262 млн случаев в мире [2]. При этом один из десяти таких пациентов имеет трудноконтролируемую БА, несмотря на лечение ингаляционными кортикостероидами в сочетании с одним или несколькими бронходилататорами [3].

Подход, рекомендованный экспертами GINA, основанный на фенотипировании пациентов с БА, основан на детерминации ассоциаций между конкретным фенотипом БА и паттернами эффективности ее лечения. Одним из таких фенотипов является тяжелая БА (подгруппа трудноконтролируемой БА). Проведенные за последние десятилетия исследования показали, что часть таких пациентов имеет Th2-опосредованный эндотип БА [4], основой которого является гиперэозинофилия с повышенной выработкой интерлейкина (IL) 4, 5 и 13 [5]. В тоже время имеющиеся данные показывают неоднородность клинического портрета пациентов с неконтролируемой и тяжелой БА, так в исследовании

TENOR II не было установлено различий в уровне эозинофилии среди пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА [6]. Таким образом, для эффективного ведения пациентов с фенотипом тяжелой или трудноконтролируемой БА требуется не ограничиваться подходом, основанном только лишь на оценке маркеров атопии, но также и оценивать клиническо-лабораторные характеристики пациентов.

**Целью** нашего исследования стала идентификация клинических фенотипов пациентов с трудноконтролируемой БА на основе кластерного анализа.

## Материалы и методы исследования

Нами проведено поперечное исследование, в которое были включены 200 пациентов с трудноконтролируемой БА. Пациенты были госпитализированы в стационар с симптомами обострения заболевания в период с января 2019 по январь 2022 гг. Критерии включения в исследование: тяжелая и трудноконтролируемая БА, диагноз которой соответствовал международным критериям GINA, при этом все пациенты получали лечение согласно 4-5-й ступени указанных рекомендаций; возраст старше



18 лет. Критерии исключения: наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции респираторной системы, онкологические заболевания, беременность. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови и мокроты, биохимический анализ крови с изучением параметров липидного и углеводного обменов). Концентрацию в крови лептина, адипонектина (т.е. маркеров адипокинового статуса), IL-6, IL-8, IL-4 и ФНО- $\alpha$  изучали с использованием доступных коммерческих наборов для иммуноферментного анализа согласно официальным инструкциям производителей. Спирометрия проводилась также всем пациентам на аппарате BTL-08 Spiro Pro (Великобритания), в итоговый анализ включались только результаты тестов, выполненных согласно рекомендациям American Thoracic Society and European Respiratory Society [7].

Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Семей» (решение № 11 от 27.09.2017).

## Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ SPSS Statistics 20.0 и StatTech v. 4.7.2 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ); для сравнения использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1$  —  $Q3$ ). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, для выявления связи между номинальными переменными использовали  $\chi^2$  Пирсона. Различия между сравниваемыми переменными считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Кластерный анализ

С целью фенотипирования пациентов БА тяжелого течения был проведен кластерный анализ. На первом шаге для определения количества групп сравнения, была проведена иерархическая классификация с построением дендрограммы с применением метода Варда и оценкой квадрата расстояния Евклида. В дальнейшем проведен 2-й этап классификации методом  $k$ -средних с включением заданного количества кластеров, выявленных с помощью иерархического кластерного подхода. Евклидово расстояние послужило мерой расстояния при определении как внутри-, так и межкластерных

взаимосвязей. Сравнение в группах кластерного анализа (более 2 несвязанных выборок) проводили с применением критерия Краскела-Уолиса с последующей поправкой Бонферрони.

## Результаты

### Общая характеристика пациентов

В исследовании было включено 200 пациентов, имеющих трудноконтролируемую БА, медиана возраста участников исследования составила 53,5 (39,0-59,25) лет, минимальный и максимальный возраст 19 и 68 лет соответственно. Среди пациентов 80 или 40 % были мужчины, 120 или 60 % — женщины; возраст мужчин составил 55 (38,75-61,0) лет, женщин — 52,0 (39,75-58,0),  $p=0,354$ . Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Согласно полученным данным, среди всех пациентов с неконтролируемой БА ИМТ составил 27,05 (23,1-28,42)  $кг/м^2$ , уровень сывороточного IgE составил 107 (85,75-150,0)  $кЕ/л$ , ОФВ1 58,0 (55,0-65,25) %.

### Кластерный анализ

На данном этапе анализа для верификации фенотипов больных на основе выделения скрытых группирующих признаков проведен иерархический кластерный анализ. В результате была построена дендрограмма, которая визуально позволила выявить 3 очевидных тренда в общей массе параметров, включающей 17 переменных (рисунок 1).

Полученные 3 кластера имели определенные различия в ключевых аспектах формирования тяжелой и трудноконтролируемой БА. Так, были получены значимые различия в ИМТ ( $p < 0,001$  при сравнении между 3 кластерами), пациенты 1 и 3 кластера имели ИМТ соответствовавший избыточной массе тела, а пациенты 2 кластера — его нормальный уровень ( $p < 0,001$  для 3 групп). Кроме того, кластер 2 и 3 имели более высокий уровень эозинофилии периферической крови, уровень IgE выше референсных значений был установлен только во 2 кластере ( $p=0,03$  для 3 кластеров) (таблица 2).

**Первый кластер** включал 67 пациентов с трудноконтролируемой БА. Данная когорта пациентов характеризовалась более старшим возрастом с превалированием женщин. Также 85,1 % имели высокий уровень ИМТ ( $Me$  28,2  $кг/м^2$ ), соответствовавший избыточной массе тела. Клинически пациенты характеризовались более выраженными обструктивными изменениями дыхательных путей по данным спирометрии (ФЖЕЛ 60,0 % (55,0-62,0) и ОФВ1 55 % (48,0-57,0)). Пациентам данного кластера были характерны более выраженные нарушения жирового обмена с самым высоким уровнем лептина (19,18  $нг/мл$  (14,52-22,64)) среди всех включенных в исследование пациентов. В тоже время отмечалось отсутствие эозинофилии (2 (1-3)), значение цитокинового профиля, в первую очередь ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4, соответствовало минимальным значениям. Таким образом, данный кластер характеризовался «метаболическим» типом клинико-лабораторных изменений.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов

Признак	Все пациенты	Мужчины, (n=80)	Женщины, (n=120)	p
Возраст, лет	53,5 (39-59,25)	55 (38,75-61,0)	52,0 (39,75-58,0)	0,354 <sup>b</sup>
Рост, см	164,6±7,68 (163,53-165,67)	168,54±8,04 (166,75-170,33)	161,97±6,20 (160,85-163,1)	< 0,001 <sup>a</sup>
Вес, кг	78 (67,75-85,0)	80 (74,25-88,0)	74,5 (63,0-85,0)	< 0,001 <sup>b</sup>
ИМТ, кг/м²	27,05 (23,1-28,42)	27,05 (24,1-28,4)	27,1 (22,38-28,5)	0,720 <sup>b</sup>
ОТ, см	92,5 (85,0-98,0)	94,68±11,46 (89,95-99,41)	90,96±11,54 (87,05-94,86)	0,219 <sup>b</sup>
Офисное САД, мм рт.ст.	130 (120-140)	130 (120-140)	130 (140-140)	0,885 <sup>b</sup>
Офисное ДАД, мм рт.ст.	80 (80-90)	80 (80-90)	80 (80-90)	0,709 <sup>b</sup>
Эозинофиллы, %	7 (3,0-9,0)	7 (3,0-9,0)	7 (3,75-9,0)	0,693 <sup>b</sup>
Глюкоза крови, ммоль/л	6,0 (5,1-6,8)	5,9 (5,0-6,6)	6,0 (5,17-6,93)	0,257 <sup>b</sup>
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (3,3-5,9)	5,15 (3,27-5,9)	5,25 (3,3-5,9)	0,671 <sup>b</sup>
Адипонектин, нг/мл	17,14 (14,28-31,0)	18,85 (14,76-33,93)	16,65 (14,17-28,88)	0,404 <sup>b</sup>
Лептин, нг/мл	15,24 (5,42-21,67)	14,64 (5,56-50,1)	15,29 (5,28-22,33)	0,448 <sup>b</sup>
Ig E, кЕ/л	107 (85,75-150,0)	108,0 (86,75-157,75)	105,0 (85,0-147,0)	0,661 <sup>b</sup>
ОФВ1, %	58,0 (55,0-65,25)	58,0 (55,0-65,0)	60,0 (55,0-68,0)	0,220 <sup>b</sup>
ФЖЕЛ, %	62,0 (60,0-70,0)	62,0 (58,0-70,0)	63,5 (60,0-70,5)	0,206 <sup>b</sup>
ФНО-α, нг/мл	34,07 (12,99-56,34)	16,79 (12,52-56,75)	35,77 (13,55-56,33)	0,495 <sup>b</sup>
ИЛ-8, нг/мл	59,29 (42,36-65,36)	59,94 (45,37-64,35)	58,51 (40,14-65,81)	0,703 <sup>b</sup>
ИЛ-6, нг/мл	8,34 (4,35-12,05)	8,48±4,88 (7,39-9,56)	8,2±4,54 (7,38-9,02)	0,68 <sup>a</sup>
ИЛ-4, нг/мл	10,22 (9,93-10,31)	10,22 (9,32-10,22)	10,22 (10,22-10,71)	0,709 <sup>b</sup>

Примечание:  
a — Параметрические критерий: критерий Стьюдента, M±SD (mean ± standard deviation);  
b — Непараметрический критерий: Mann-Whitney U-test, Me(IQR), Q1-Q3

Table 1: General Clinical Characteristics of Patients

Criterion	All patients	Men, (n=80)	Women, (n=120)	p
Age, years	53,5 (39-59,25)	55 (38,75-61,0)	52,0 (39,75-58,0)	0,354 <sup>b</sup>
Height, cm	164,6±7,68 (163,53-165,67)	168,54± 8,04 (166,75-170,33)	161,97 ± 6,20 (160,85-163,1)	< 0,001 <sup>a</sup>
Weight, kg	78 (67,75-85,0)	80 (74,25-88,0)	74,5 (63,0-85,0)	< 0,001 <sup>b</sup>
BMI, kg/m²	27,05 (23,1-28,42)	27,05 (24,1-28,4)	27,1 (22,38-28,5)	0,720 <sup>b</sup>
Waist Circumference, cm	92,5 (85,0-98,0)	94,68±11,46 (89,95-99,41)	90,96±11,54 (87,05-94,86)	0,219 <sup>b</sup>
Office SBP, mm Hg.	130 (120-140)	130 (120-140)	130 (140-140)	0,885 <sup>b</sup>
Office DBP, mm Hg	80 (80-90)	80 (80-90)	80 (80-90)	0,709 <sup>b</sup>
Eophinophils, %	7 (3,0-9,0)	7 (3,0-9,0)	7 (3,75-9,0)	0,693 <sup>b</sup>
Blood glucose, mmol/L	6,0 (5,1-6,8)	5,9 (5,0-6,6)	6,0 (5,17-6,93)	0,257 <sup>b</sup>
Total cholesterol, mmol/L	5,2 (3,3-5,9)	5,15 (3,27-5,9)	5,25 (3,3-5,9)	0,671 <sup>b</sup>
Adiponectin, ng/mL	17,14 (14,28-31,0)	18,85 (14,76-33,93)	16,65 (14,17-28,88)	0,404 <sup>b</sup>
Leptin, ng/mL	15,24 (5,42-21,67)	14,64 (5,56-50,1)	15,29 (5,28-22,33)	0,448 <sup>b</sup>
Ig E, kU/L	107 (85,75-150,0)	108,0 (86,75-157,75)	105,0 (85,0-147,0)	0,661 <sup>b</sup>
FEV1, %	58,0 (55,0-65,25)	58,0 (55,0-65,0)	60,0 (55,0-68,0)	0,220 <sup>b</sup>
FVC, %	62,0 (60,0-70,0)	62,0 (58,0-70,0)	63,5 (60,0-70,5)	0,206 <sup>b</sup>
TNF-α, ng/mL	34,07 (12,99-56,34)	16,79 (12,52-56,75)	35,77 (13,55-56,33)	0,495 <sup>b</sup>
IL-8, ng/mL	59,29 (42,36-65,36)	59,94 (45,37-64,35)	58,51 (40,14-65,81)	0,703 <sup>b</sup>
IL-6, ng/mL	8,34 (4,35-12,05)	8,48±4,88 (7,39-9,56)	8,2±4,54 (7,38-9,02)	0,68 <sup>a</sup>
IL-4, ng/mL	10,22 (9,93-10,31)	10,22 (9,32-10,22)	10,22 (10,22-10,71)	0,709 <sup>b</sup>

Note:  
a — Parametric criteria: Student’s criterion, M±SD (mean ± standard deviation);  
b — Non-parametric criteria: Mann-Whitney U-test, Me(IQR), Q1-Q3

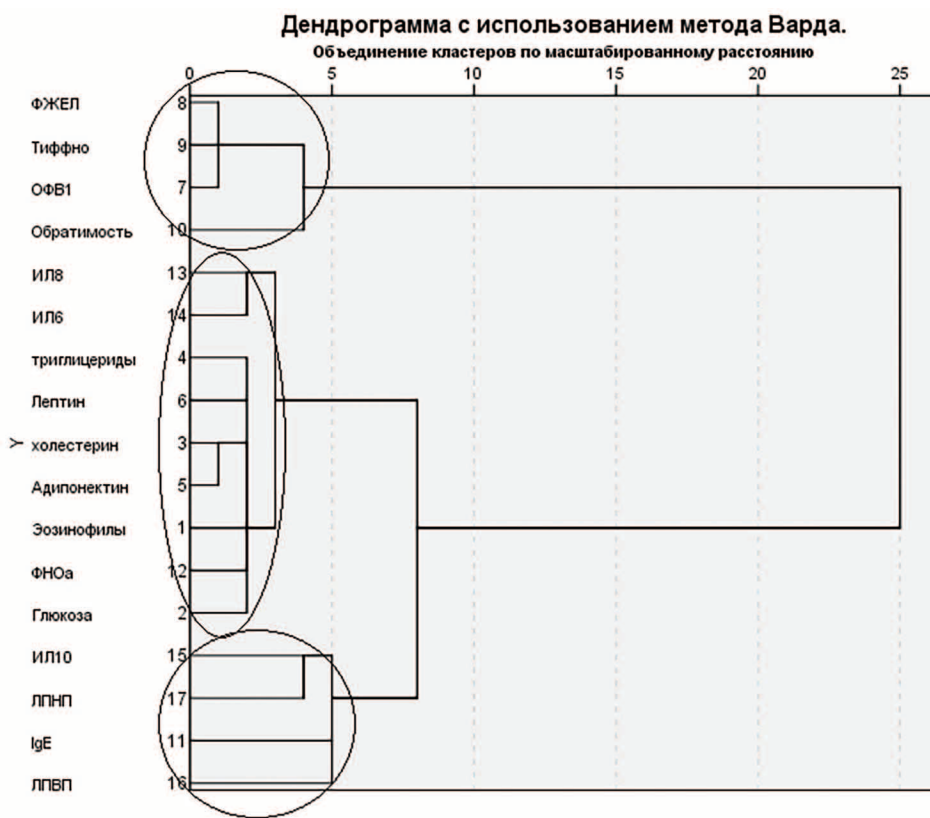


Рисунок 1.  
Дендрограмма,  
отражающая 3 основных  
тренда в изучаемых  
параметрах

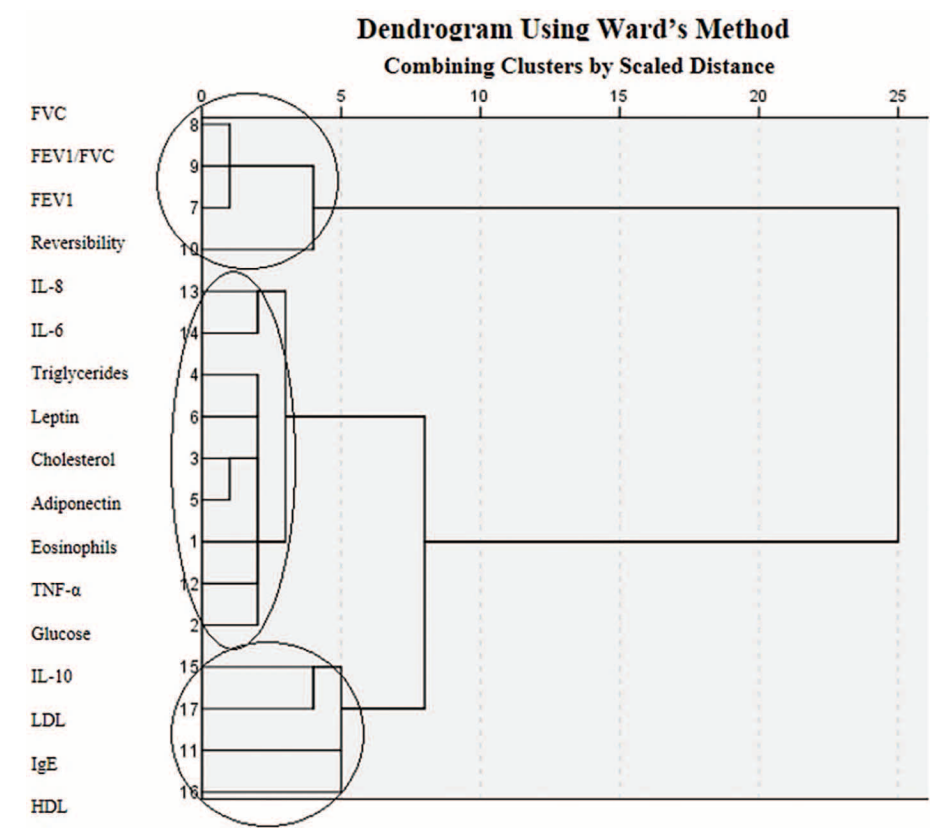


Figure 1:  
Dendrogram showing three  
main trends in the studied  
parameters

**Кластер 2** был самым малочисленным и включал 34 пациента. Это были молодые (Me возраста 38,5 лет) пациенты, которые имели нормальный ИМТ. Данный кластер характеризовался высоким уровнем IgE (145,5 кЕ/мл), наличием гиперэозинофилии в периферической крови (Me 9% (7-11)). Также данный кластер характеризовался умеренными нарушениями легочной

вентиляции с Me ФЖЕЛ 72,0%. Уровень лептина соответствовал минимальным значениям. В тоже время уровень ФНО-α (53,05 нг/мл (15,6-62,41)) и ИЛ-4 (10,22 нг/мл (10,22-14,02)) были наивысшими среди данной когорты пациентов (n =200), что определяло и более значимый уровень гиперсенсibilизации пациентов — «аллергический» тип лабораторно-инструментальных изменений.

Таблица 2. Характеристика пациентов 3 кластеров

Параметр	Кластер 1, n=67	Кластер 2, n=34	Кластер 3, n=99	p
Возраст, лет	56 (42,5-61,0)	38,5 (32,5-51,0)	55,0 (44,0-60,0)	<0,001*
Пол:				
Мужской	32 (47,8 %)	15 (44,1 %)	33 (33,3 %)	0,153**
Женский	35 (52,2 %)	19 (55,9 %)	66 (66,7 %)	
Наличие МС	57 (85,1 %)	0 (0 %)	55 (55,6 %)	<0,001**
ИМТ, кг/м²	28,2 (27,3-29,75)	21,25 (20,12-22,3)	26,4 (23,11-28,35)	<0,001*
Эозинофилы, %	2 (1-3)	9 (7-11)	7 (5-9)	<0,001*
Адипонектин, нг/мл	15,6 (14,4-19,45)	32,47 (23,3-54,3)	16,61 (13,05-28,4)	<0,001*
Лептин, нг/мл	19,18 (14,52-22,64)	4,53 (3,2-6,5)	15,26 (5,52-22,3)	<0,001*
АСТ-тест	10 (9-12)	15 (12-16)	12 (10-14)	<0,001*
ОФВ1, %	55 (48,0-57,0)	68,5 (65,0-71,5)	61,0 (55-66)	<0,001*
ФЖЕЛ, %	60,0 (55,0-62,0)	72,0 (68,0-77,75)	64,0 (60,0-70,0)	<0,001*
ОФВ1/ФЖЕЛ	58,0 (52-59)	71,0 (63,5-75,0)	62,0 (58,0-68,0)	<0,001*
ПСВ д.п.	200,0 (195-220)	300,0 (300-320)	250,0 (230-280)	<0,001*
ПСВ п.п.	260,0 (250-280)	380 (362,5-395)	320,0 (300-350)	<0,001*
IgE, кЕ/л	105,0 (101,5-115,1)	145,5 (94,5-168,7)	88 (74-102)	<0,001*
ФНО-α, нг/мл	11,98 (6,42-13,57)	53,05 (15,6-62,41)	49,56 (14,57-56,41)	<0,001*
ИЛ-8, нг/мл	63,45 (61,24-66,22)	33,46 (22,17-45,73)	58,45 (43,01-65,73)	<0,001*
ИЛ-6, нг/мл	11,31 (9,04-12,95)	5,08 (2,09-6,15)	8 (3,79-11,6)	<0,001*
ИЛ-4, нг/мл	9,2 (9,37-10,1)	10,22 (10,22-14,02)	10,1 (8,84-10,44)	0,03*

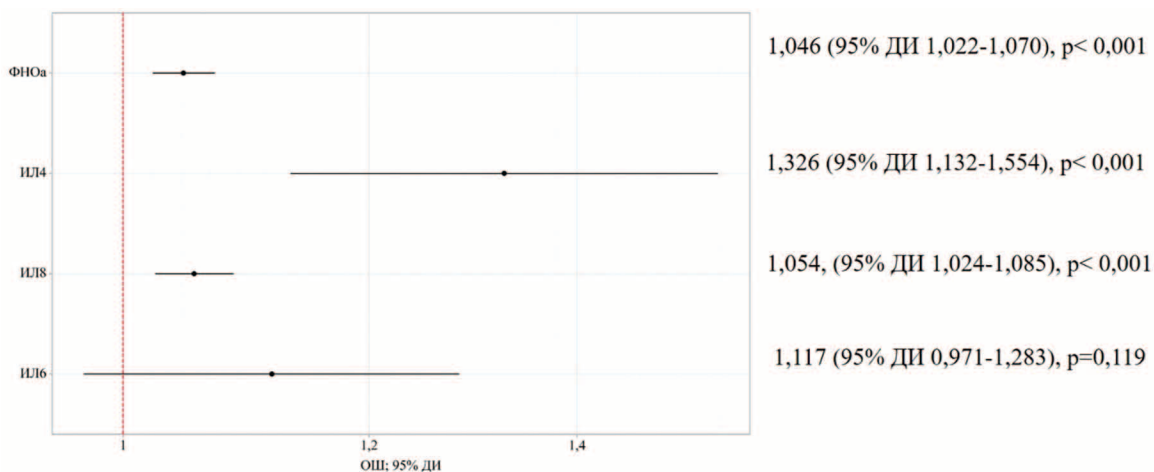
Примечание. \*Критерий Краскела-Уоллиса; \*\*Хи-квадрат Пирсона; количественные переменные: Ме (Q1-Q3); номинальные переменные: количество (%)

Table 2. Characteristics of patients in the 3 clusters

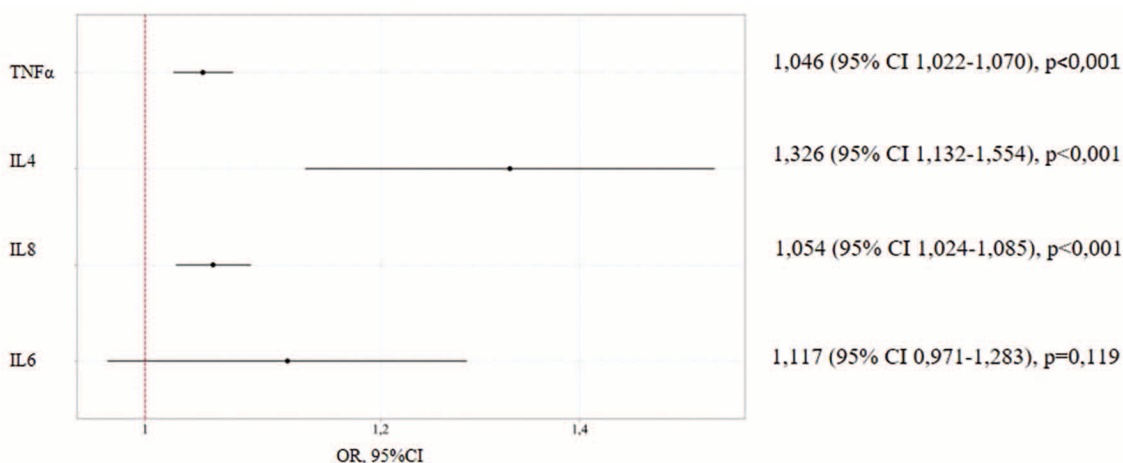
Parameter	Cluster 1, n=67	Cluster 2, n=34	Cluster 3, n=99	p
Age, years	56 (42,5-61,0)	38,5 (32,5-51,0)	55,0 (44,0-60,0)	<0,001*
Sex:				
Male	32 (47,8 %)	15 (44,1 %)	33 (33,3 %)	0,153**
Female	35 (52,2 %)	19 (55,9 %)	66 (66,7 %)	
MS, %	57 (85,1 %)	0 (0 %)	55 (55,6 %)	<0,001**
BMI, kg/m2	28,2 (27,3-29,75)	21,25 (20,12-22,3)	26,4 (23,11-28,35)	<0,001*
Eosinophils, %	2 (1-3)	9 (7-11)	7 (5-9)	<0,001*
Adiponectin, ng/ml	15,6 (14,4-19,45)	32,47 (23,3-54,3)	16,61 (13,05-28,4)	<0,001*
Leptin, ng/ml	19,18 (14,52-22,64)	4,53 (3,2-6,5)	15,26 (5,52-22,3)	<0,001*
AST test	10 (9-12)	15 (12-16)	12 (10-14)	<0,001*
FEV1, %	55 (48,0-57,0)	68,5 (65,0-71,5)	61,0 (55-66)	<0,001*
FVC, %	60,0 (55,0-62,0)	72,0 (68,0-77,75)	64,0 (60,0-70,0)	<0,001*
FEV1/FVC	58,0 (52-59)	71,0 (63,5-75,0)	62,0 (58,0-68,0)	<0,001*
Pre-Sample Peak Expiratory Flow Rate	200,0 (195-220)	300,0 (300-320)	250,0 (230-280)	<0,001*
Post-Sample Peak Expiratory Flow Rate	260,0 (250-280)	380 (362,5-395)	320,0 (300-350)	<0,001*
IgE, kU/l	105,0 (101,5-115,1)	145,5 (94,5-168,7)	88 (74-102)	<0,001*
TNF-α, нг/мл	11,98 (6,42-13,57)	53,05 (15,6-62,41)	49,56 (14,57-56,41)	<0,001*
IL-8, нг/мл	63,45 (61,24-66,22)	33,46 (22,17-45,73)	58,45 (43,01-65,73)	<0,001*
IL-6, нг/мл	11,31 (9,04-12,95)	5,08 (2,09-6,15)	8 (3,79-11,6)	<0,001*
IL-4, нг/мл	9,2 (9,37-10,1)	10,22 (10,22-14,02)	10,1 (8,84-10,44)	0,03*

Note: \*Kruskal-Wallis test; \*Pearson's chi-square test; quantitative variables: Median (Q1-Q3); nominal variables: number (%)





**Рисунок 2.** Оценка шансов развития гиперэозинофилии в зависимости от уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с трудноконтролируемой БА



**Figure 2.** Estimated odds of developing hypereosinophilia as a function of pro-inflammatory cytokine levels in patients with difficult-to-control asthma

**Кластер 3**, самый многочисленный, включал 99 пациентов. Данную группу пациентов представляли в двух третях случаев женщины, 55,6% пациентов имели метаболический синдром. Кластер характеризовался умеренной гиперэозинофилией (7% (5-9)) и нормальным уровнем IgE. Клинически пациенты имели значимое нарушение вентиляционной функции легких с Ме ФЖЕЛ 64,0%, а также повышение провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-8 и ФНО-α. Данный кластер характеризовался «промежуточным» типом нарушений, соответствующих 1 и 2 кластеру.

Учитывая установленные различия в уровнях провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-4 и ФНО-α, среди пациентов 1 и 2 кластера, а также умеренное их повышение у пациентов 3 кластера, сочетающееся с умеренной гиперэозинофилией, нами проведен бинарный регрессионный анализ, оценивающий связь развития гиперэозинофилии с изученными провоспалительными цитокинами (рисунок 2). Так, нами показано, что развитие гиперэозинофильного ответа у пациентов с БА может быть опосредовано не только уровнем ИЛ-4, но и ФНО-α и ИЛ-8.

## Обсуждение

Длительное время в литературе доминировал клинический подход к классификации пациентов, имеющих тяжелую или трудноконтролируемую БА. Так, указывались следующие когорты больных — БА, дебютировавшая в детстве, аллергическая астма в сочетании с эозинофилией и без нее, астма у пациентов с ожирением и астма у курильщиков [8–11]. Позднее были представлены результаты классификации данной категории пациентов на основе кластерного анализа, согласно одной из них идентифицировано 2 фенотипа пациентов, первый класс с эозинофильной БА, характеризующейся более поздней манифестацией симптомов, сочетанием с риносинуситом и частыми обострениями, второй класс с неэозинофильным воспалением, с типичным ранним началом, часто выявляется у женщин с ожирением [12,13]. Тем самым было сформировано 2 основных эндотипа БА [4]. Кроме того, убедительно показана возможность сочетания нескольких фенотипов у одного пациента, а также их трансформация с течением заболевания [14].

Проведенное нами исследование характеризуется определенной сопоставимостью результатов с ранее

опубликованными работами [9,13,15]. Так, нами также идентифицировано два очевидных варианта иммунной реакции у пациентов с трудноконтролируемой БА. Однако в ходе представленного кластерного анализа был определен и третий фенотип — промежуточный. Опубликованное ранее исследование с включением более 1500 пациентов, на основе дискретного кластерного анализа с оценкой специфических биомаркеров (IgE, количество эозинофилов в периферической крови и фракция NO в выдыхаемом воздухе) установило 5 фенотипов пациентов, выделив при этом различные комбинации эндотипов среди сформированных кластеров [16]. Так выделенный авторами первый кластер был в основном представлен более возрастными женщинами с повышенным ИМТ и довольно низким уровнем эозинофилии. Данный кластер практически полностью соответствовал идентифицированному нами фенотипу («метаболический» кластер 1). Также нами показано характерное для кластера наличие синдемии БА и метаболического синдрома, что проявлялось в повышенном уровне лептина среди пациентов (Ме лептина составила 19,18 нг/мл (14,52-22,64)). Кроме того, нами дополнительно изучены провоспалительные интерлейкины, показана низкая степень влияния, в первую очередь, ИЛ-4 в данном кластере. Выделенный нами кластер 2 («аллергический» фенотип) имел схожие лабораторные характеристики, что и в упомянутом ранее исследовании, а именно повышенный уровень IgE и гиперэозинофилию. В тоже время в нашей работе для данного кластера были характерны менее выраженные обструктивные изменения дыхательных путей, что, по-видимому, позволяет идентифицировать в нем лишь некоторые черты кластера 4 и 5 [16]. Кластер 3 («промежуточный» фенотип) включал пациентов с повышенной массой тела и небольшим преобладанием женщин, умеренной гиперэозинофилией и повышенным значением IgE, данный факт позволил выделить в нем черты кластера 4. Этот аспект значительно расширяет наше понимание патогенетических взаимосвязей тяжелой и трудноконтролируемой БА, в частности, в контексте таргетной биологической терапии.

Однако это не единственное исследование, в котором оценивали биомаркеры среди пациентов с БА. Так, в недавно опубликованной работе японскими авторами выделено 3 кластера пациентов с БА [17]. Изучено 3 фенотипа пациентов, а именно кластер 1 с поздним началом, малогранулоцитарным типом крови; кластер 2 — ожирение с нейтрофилезом; третий кластер — раннее начало заболевания, атопия с эозинофилией. Кроме того, авторы попытались идентифицировать все три кластера после разделения пациентов на 2 группы — старше и младше 65 лет, показав тем самым не только клинический фенотип БА, но и риск развития обострений астмы среди 3 установленных кластеров с их возрастной зависимостью.

Одним из факторов, отражающих патогенетические механизмы тяжелой БА, являются цитокиновый статус пациентов. Идентифицированы ряд цитокинов, имеющих важнейшее значение в формировании БА. Так, Th2 астма связана с гиперпродукцией IL-5, IL-4, и IL-13,

вырабатываемыми данными клетками [18]. IL-5 способствует поддержанию гиперэозинофилии в легких, в том числе обуславливает повышенное ее значение в мокроте [19]. С другой стороны, не-Th-2 БА, в основном, обусловлена нейтрофильным воспалением, механизмы которого до конца не ясны [11]. Выявляемая нейтрофилия среди данного эндотипа БА, может быть опосредована и приемом глюкокортикостероидов и, с другой стороны, выступать фактором резистентности к терапии. Одним из цитокинов, играющих роль среди не-Th-2 астмы, является фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). TNF $\alpha$  взаимодействует с IL-17, усиливает миграцию нейтрофилов, а также стимулирует выработку IL-4, IL-5 и IL-13 [18,20]. Таким образом, TNF $\alpha$  может считаться одним из ключевых факторов в тяжелой и трудноконтролируемой БА. В нашем исследовании повышенное значение данного цитокина выявлено среди пациентов кластера 2 и, в меньшей степени, кластера 3. Повышение его уровня среди кластера 2 («аллергический вариант») также сочеталось с более высокими значениями IL-4. Кроме того, в представленной работе был изучен и IL-8, являющегося активным фактором хемотракции нейтрофилов. В ряде работ показано, что именно IL-8, исследуемый в крови и секрете дыхательного тракта, является ключевым фактором нейтрофильного воспаления у пациентов с тяжелой БА [21, 22]. Кроме того, вероятно IL-8 может оцениваться и в качестве вероятного предиктора ответа на последующую терапию кортикостероидами [23]. Нами также показано, что повышенный уровень данного цитокина ассоциирован с фенотипами тяжелой БА, при этом наибольшее его значение отмечалось среди пациентов 1 кластера с более выраженными метаболическими нарушениями.

## Заключение

Таким образом, представленный анализ показывает патофизиологическую неоднородность пациентов с трудноконтролируемой и тяжелой БА, что проявляется в выделении ее нескольких фенотипов. Данный факт подчеркивает необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов, что особенно актуально при рекомендации биологической терапии пациентам с БА. Так, подход, основанный на анализе лишь порогового уровня того или иного лабораторного параметра, не состоятелен в данной разнородной категории пациентов, в тоже время стратегия, базирующаяся на комбинированном анализе провоспалительных маркеров с оценкой адипокинового статуса с применением представленных нами трёх кластеров, может стать основой для персонализированной стратегии лечения пациентов с трудноконтролируемой и тяжелой БА.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Маймышева С.Ю.:** разработка дизайна исследования; набор материала, создание базы пациентов, написание текста рукописи

**Каражанова Л.К.:** научная консультация, организация набора материала, редактирование текста рукописи

**Чиныбаева А.А.:** набор материала, написание текста рукописи

**Орехов А.Ю.:** разработка дизайна исследования, статистическая обработка, редактирование текста рукописи

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Maimysheva S.Yu.:** development of study design; data collection, creation of a patient database, writing the manuscript

**Karazhanova L.K.:** scientific consultation, editing the manuscript, review of the manuscript

**Chinybaeva A.A.:** data collection, writing the manuscript.

**Orehov A.Yu.:** development of study design, statistical processing, editing the manuscript

### Список литературы/References:

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024
- Wang Z, Li Y, Gao Y. et al Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023; 24(1):169. doi: 10.1186/s12931-023-02475-6
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Kuruville M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2):219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
- Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021; 184(9):2521-2522. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.019.
- Haselkorn T., Szefer S.J., Chipps B.E. et al. Disease Burden and Long-Term Risk of Persistent Very Poorly Controlled Asthma: TENOR II. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(7):2243-2253. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.040.
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H. et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl).* 2022; 135(10):1141-1155. doi: 10.1097/CM9.0000000000001990.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(4):315-23. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- Eller M.C.N., Pierantozzi Vergani K., Saraiva-Romanholo B.M. et al. Bronchial eosinophils, neutrophils, and CD8+ T cells influence asthma control and lung function in schoolchildren and adolescents with severe treatment-resistant asthma. *Respir Res.* 2022; 23(1):335. doi: 10.1186/s12931-022-02259-4.
- Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016; 279(2):192-204. doi: 10.1111/joim.12382.
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* 2017; 49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Halder P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(3):218-224. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Современное представление о тяжелой бронхиальной астме. Архив внутренней

медицины. 2022; 12(2):113-122. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122

Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V. et al. Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2022; 12(2):113-122. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122 [in Russian].

- Sutherland E.R., Goleva E., King T.S. et al. Asthma Clinical Research Network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One.* 2012; 7(5):e36631. doi: 10.1371/journal.pone.0036631.
- Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(7):2680-2688.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
- Chuang Y.C., Tsai H.H., Lin M.C. et al. Cluster analysis of phenotypes, job exposure, and inflammatory patterns in elderly and nonelderly asthma patients. *Allergol Int.* 2024; 73(2):214-223. doi: 10.1016/j.alit.2024.01.001.
- Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells.* 2022; 11(17):2764. doi: 10.3390/cells11172764.
- Choi J.P., Kim Y.S., Kim O.Y. et al. TNF-alpha is a key mediator in the development of Th2 cell response to inhaled allergens induced by a viral PAMP double-stranded RNA. *Allergy.* 2012; 67(9):1138-48. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02871.x.
- Ordoñez C.L., Shaughnessy T.E., Matthay M.A. et al. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: Clinical and biologic significance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(4 Pt 1):1185-90. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.9812061.
- Zhang J., Bai C. Elevated Serum Interleukin-8 Level as a Preferable Biomarker for Identifying Uncontrolled Asthma and Glucocorticosteroid Responsiveness. *Tanaffos.* 2017; 16(4):260-269.

### Информация об авторах

**Маймышева Сауле Юрьевна** — ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан, e-mail: maimysheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

**Каражанова Людмила Кусаиновна** — профессор, д.м.н., кафедра терапии НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан, e-mail: kar\_ludmila@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

**Чиныбаева Асель Абиљековна** — PhD, доцент кафедры кардиологии НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан, e-mail: Chena@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

**Орехов Андрей Юрьевич** — PhD, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан, e-mail: orekhov-andrei@list.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

### Authors Information

**Saule Yu. Maimysheva** — Assistant Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, e-mail: maimysheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

**Lyudmila K. Karazhanova** — Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, e-mail: kar\_ludmila@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

**Assel A. Chinybaeva** — PhD, Assistant Professor, Department of Cardiology, Astana Medical University", Kazakhstan, e-mail: Chena@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

**Andrey Yu. Orehov** — PhD, Assistant Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, e-mail: orekhov-andrei@list.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-367-375

УДК [616.61-78-06:616.126-002-022]-085.281

EDN: OWEXTW

**Е.Ю. Пономарева, Д.С. Седов**ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,  
кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

## ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

**E.Yu. Ponomareva, D.S. Sedov**Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health  
of Russian Federation, Department of the Internal Medicine, Saratov, Russia

## Infective Endocarditis in Patients on Maintenance Hemodialysis

### Резюме

**Аннотация.** Актуальность проблемы определяется увеличением распространенности заместительной почечной терапии (ЗПТ) и связанных с ней инфекционных осложнений, в том числе инфекционного эндокардита (ИЭ) — заболевания с высокой смертностью и неблагоприятным прогнозом. **Цель исследования.** Изучить особенности течения, клинические характеристики, лабораторно-инструментальные параметры и исходы ИЭ у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД). **Материал и методы.** Обследованы 371 пациент с определенным ИЭ (модифицированные DUKЕ-критерии), госпитализированные с 2000 по 2024 г. Из них 23 (6,2 %) пациента получали ПГД в амбулаторных диализных центрах Саратовской области. Группу сравнения составили 348 пациентов с ИЭ, не нуждающихся в ЗПТ. **Результаты.** Медиана возраста пациентов с ИЭ на ПГД составила 51 [38; 56] год. Диализный стаж 13 [2; 58,5] мес. Частота встречаемости ИЭ в исследуемой когорте составила 6,2 % (23 из 371 пациента с ИЭ). Положительная гемокультура получена у 14 (60,8 %) пациентов с ИЭ на ПГД, золотистый стафилококк выделен у 9 (39 %) и энтерококк — у 5 (21,7 %). У большинства пациентов на ПГД отмечена левосторонняя локализация ИЭ (17 (73,9 %)), как и в группе сравнения. В группе пациентов с ИЭ на ПГД оказались значимо выше частота острого течения заболевания, сахарного диабета, неврологических осложнений ( $p < 0,05$ ), а также более высокие количественные значения маркеров системного воспаления: С-реактивного протеина, прокальцитонина ( $p < 0,05$ ). Индекс коморбидности Charlson был выше, анемия и тромбоцитопения более выражены у пациентов с ИЭ на ПГД ( $p < 0,05$ ). Госпитальная летальность при ИЭ на ПГД составила 52,17 % против 17,8 % в группе сравнения (OR 4,228, 95 % ДИ: 1,784 — 10,02; ( $p < 0,05$ )). **Заключение.** ИЭ у пациентов на ПГД — инфекционное заболевание, ассоциированное с медицинским вмешательством, вызываемое, главным образом, золотистым стафилококком. ИЭ на ПГД характеризуется острым течением, выраженностью воспалительной реакции, высокой летальностью. В связи с повышенным риском развития ИЭ у пациентов на ПГД из-за эксплуатации сосудистого доступа и неблагоприятным прогнозом, пациентам показаны строгие меры асептики, эхокардиографическое исследование при клиническом подозрении на ИЭ (необъяснимой лихорадке). В ведении пациентов с ИЭ на ПГД существуют особенности антибактериальной терапии, диализной терапии и профилактики с целью минимизации факторов риска и т.п., что требует мультидисциплинарного взаимодействия специалистов.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, сердечно-сосудистые заболевания, программный гемодиализ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Протокол № 8 от 04.02.2025). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статья получена 25.03.2025 г.

Одобрена рецензентом 29.04.2025 г.

Принята к публикации 12.05.2025 г.

**Для цитирования:** Пономарева Е.Ю., Седов Д.С. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 367-375. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-367-375. EDN: OWEXTW



## Abstract

**Background.** The relevance of the problem is determined by the increasing prevalence of renal replacement therapy and associated infectious complications, including infective endocarditis (IE) — a disease with high mortality and poor prognosis. **Aim.** To study the clinical characteristics, laboratory and instrumental parameters, and outcomes of IE in patients undergoing maintenance hemodialysis (HD). **Materials and methods.** A total of 371 patients with definite IE (modified DUKE criteria) hospitalized between 2000 and 2024 were examined. Of these, 23 patients received maintenance HD at outpatient dialysis centers in the Saratov region. The control group consisted of 348 patients with IE who did not require renal replacement therapy. **Results.** The mean age of dialysis patients with IE was 51 [38; 56] years, with a dialysis duration of 13 [2; 58.5] months. The prevalence of IE in the studied cohort was 6.2 % (23 out of 371 patients with IE). Positive blood cultures were obtained in 14 (60.8 %) of patients with IE on maintenance HD, with *Staphylococcus aureus* isolated in 9 (39 %) and *Enterococcus* in 5 (21.7 %) cases. Left-sided IE localization was observed in the majority of maintenance HD patients (17 (73.9 %)), similar to the comparison group. Patients with IE on maintenance HD exhibited a significantly higher frequency of acute disease progression, diabetes mellitus, and neurological complications ( $p < 0.05$ ), along with elevated quantitative levels of systemic inflammation markers, such as C-reactive protein and procalcitonin ( $p < 0.05$ ). The Charlson comorbidity index was higher, and anemia and thrombocytopenia were more severe in patients with IE on maintenance HD ( $p < 0.05$ ). Hospital mortality in IE patients on maintenance HD was 52.17 %, compared to 17.8 % in the comparison group (OR 4.228, 95 % CI: 1.784–10.02;  $p < 0.05$ ). **Conclusion.** IE in patients on maintenance HD is a healthcare-associated infection primarily caused by *Staphylococcus aureus*. IE in maintenance HD patients is characterized by an acute course, severe inflammatory response, and high mortality. Due to the increased risk of IE in maintenance HD patients related to vascular access use and poor prognosis, strict aseptic measures and echocardiographic evaluation in cases of clinical suspicion of IE (e.g., unexplained fever) are recommended. The management of IE in maintenance HD patients requires specific approaches to antibiotic therapy, dialysis treatment, and prevention to minimize risk factors, necessitating multidisciplinary collaboration among specialists.

**Key words:** *infective endocarditis, cardiovascular disease, maintenance hemodialysis*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Protocol № 8, dated 04.02.2025). All patients provided written informed consent.

Article received on 25.03.2025

Reviewer approved 29.04.2025

Accepted for publication on 12.05.2025

**For citation:** Ponomareva E.Yu., Sedov D.S. Infective Endocarditis in Patients on Maintenance Hemodialysis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 367–375. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-367-375. EDN: OWEXTW

АВ-протез — артериовенозный протез, АВФ — артериовенозная фистула, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИЭ — инфекционный эндокардит, ПГД — программный гемодиализ, ХБП — хроническая болезнь почек, ХБП С5Д — хроническая болезнь почек 5-й стадии, диализ-зависимая, ЭхоКГ — эхокардиография

## Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [1]. Современный ИЭ характеризуется тенденцией к росту заболеваемости и клиническим многообразием, определенный вклад в которое вносят некоторые формы ИЭ, ассоциированные с оказанием медицинской помощи [2]. Одной из таких форм является ИЭ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ПГД). Распространенность ИЭ у пациентов, получающих лечение ПГД, составляет 2,9 %, что в 50–180 раз выше, чем у населения в целом [3]. Это обусловлено наличием у пациентов с ХБП С5Д факторов риска развития ИЭ: рецидивирующей бактериемии из-за постоянной эксплуатации сосудистого доступа, кальцификации сердечных клапанов вследствие нарушений фосфорно-кальциевого обмена, иммуносупрессии у пациентов с уремией и коморбидностью [4]. Госпитальная и годовичная смертность при «диализном» ИЭ превышают эти показатели в «недиализной»

популяции [3,4]. Неблагоприятный прогноз и высокий уровень смертности подчеркивают необходимость ранней диагностики ИЭ на ПГД, выявления пациентов с высоким риском его развития и разработки стратегий лечения и профилактики [3,5]. Эффективное ведение таких пациентов требует мультидисциплинарного подхода и скоординированной работы различных специалистов [6].

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета (ГМУ) занимается проблемой ИЭ на протяжении многих лет, располагая в качестве основной клинической базы многопрофильным стационаром, в структуру которого входят три кардиологических отделения, отделения нефрологии и заместительной почечной терапии. Сотрудники кафедры и стационара имеют опыт оказания помощи пациентам с ИЭ на ПГД.

**Цель исследования** — изучить особенности течения, клинико-лабораторные характеристики и исходы стационарного лечения ИЭ у пациентов с ХБП 5 стадии, получающих лечение ПГД.

## Материалы и методы

Обследованы 371 пациент с определенным ИЭ (в соответствии с модифицированными DUKE-критериями) [2], находившиеся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в период с 2000 по 2024 г. 23 пациента получали ПГД по поводу ХБП 5 стадии в амбулаторных диализных центрах г. Саратова и области. Всем пациентам, помимо стандартного обследования, для верификации ИЭ выполнены трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ) (7 пациентам — чреспищеводная) и трехкратный посев крови на стерильность. Полученные результаты у пациентов с ИЭ на ПГД сравнивались с таковыми у 348 пациентов, не нуждающихся в лечении диализом. Все обследуемые включены в базу данных пациентов с ИЭ (свидетельство Роспатента о государственной регистрации базы данных № 2024625267 от 18.11.2024).

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы StatTech 4.6.1 (Разработчик — ©ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные признаки приведены как медиана (Me) [нижний и верхний квартили (Q1; Q3)]. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях — с помощью t-критерия Уэлча, а при распределении, отличном от нормального, — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение бинарных категориальных признаков в двух группах при анализе

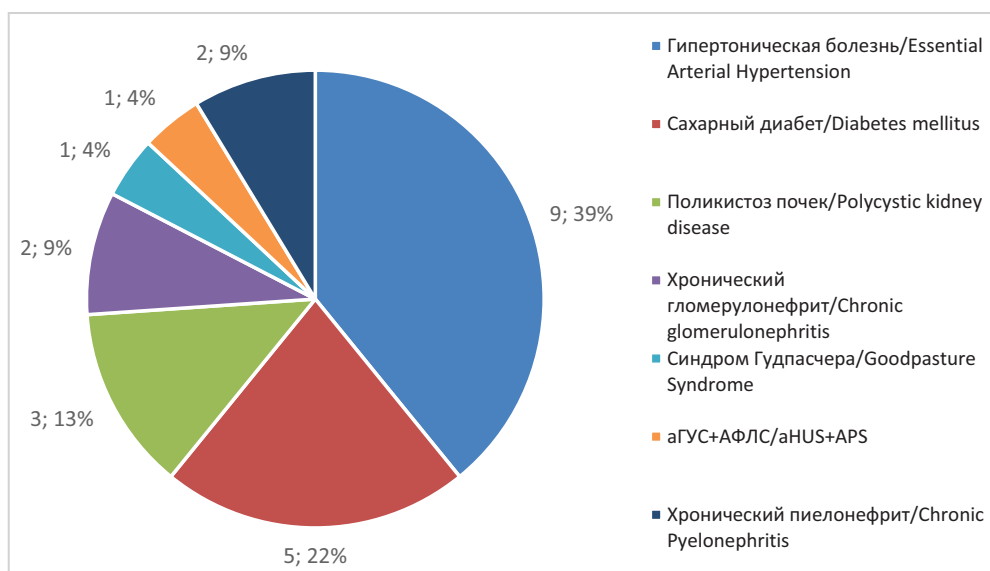
четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для оценки связи между исследуемым фактором риска и развитием основного исхода рассчитывалось отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми приняты различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Медиана возраста пациентов с ИЭ на ПГД составила 51 [38; 56] год, стаж ЗПТ — 13 [2; 58,5] мес. В качестве метода ПГД у 19 (82,6 %) из 23 пациентов использовался классический гемодиализ, у 4 (17,4 %) — гемодиализация. Частота встречаемости «диализного» эндокардита в исследуемой когорте составила 6,2 % (23 из 371 пациента с ИЭ). Характер первичной нефропатии пациентов с «диализным» ИЭ представлен на рисунке 1.

Источником бактериемии у пациентов с ИЭ на ПГД явились артериовенозная фистула (АВФ) (у 6 (26,1 %) пациентов), сосудистый протез (у 1 (4,3 %)), перманентный диализный катетер/центральный венозный катетер (у 16 (69,6 %)). Положительный результат посева крови на стерильность получен у 14 (60,8 %) пациентов с ИЭ на ПГД. Золотистый стафилококк выделен у 9 (39 %), энтерококк — у 5 (21,7 %) пациентов.

Левосторонний эндокардит выявлен у 17 (73,9 %) пациентов с ИЭ на ПГД, правосторонний — у 6 (26,1 %). У 20 (91,3 %) пациентов ИЭ поражал один сердечный клапан, поражение двух клапанов диагностировано у 3 (8,7 %). Аортальная локализация ИЭ отмечена у 11 (47,8 %), митральная — у 9 (39,1 %) и трикуспидальная — у 5 (22 %). Одновременное поражение двух клапанов: митрального и аортального выявлено у 2 (8,7 %), аортального и трикуспидального — у одной пациентки (4,3 %) (рис. 2). В группе сравнения значимых различий по частоте клапанного поражения не отмечено.

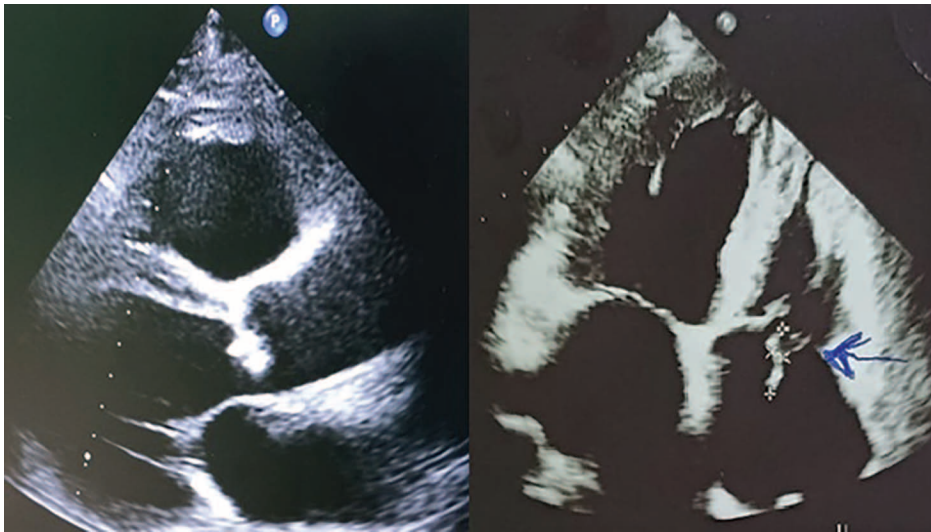


**Рисунок 1.** Характер нефропатии, приведшей к ХБП С5 у обследованных пациентов с ИЭ на ПГД (n=23)

**Примечание:** aГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром, АФЛС — антифосфолипидный синдром

**Figure 1.** Types of nephropathy leading to renal replacement therapy in patients with infective endocarditis on maintenance hemodialysis (n=23)

**Note:** aHUS — atypical hemolytic-uremic syndrome, APS — antiphospholipid syndrome



**Рисунок 2.** Подострый стафилококковый ИЭ нативных аортального и трикуспидального клапанов у женщины 37 лет (слева — парастеральная позиция по длинной оси, справа — апикальная 4-х камерная позиция).

**Описание.** На некоронарной створке гиперэхогенная округлая фиксированная структура, 0,6 см. На передней коронарной створке — гиперэхогенная флотирующая структура размерами 1,0 × 0,4 см. На передней створке трикуспидального клапана — гиперэхогенная флотирующая структура размерами 2,0 × 0,5 см

**Figure 2.** Subacute staphylococcal infective endocarditis of the native aortic and tricuspid valves in a 37-year-old female (left — parasternal long-axis view, PLAX; right — apical 4-chamber view, A4C).

**Details.** A hyperechoic, round, fixed structure measuring 0.6 cm is observed on the non-coronary cusp. A hyperechoic, mobile structure measuring 1.0 × 0.4 cm is present on the anterior coronary cusp. A hyperechoic, mobile structure measuring 2.0 × 0.5 cm is noted on the anterior leaflet of the tricuspid valve

**Таблица 1.** Клинические и лабораторные признаки обследованных пациентов с инфекционным эндокардитом (n=371), получающих и не получающих программный гемодиализ

Показатели		Пациенты с ИЭ без диализа (n=348)	Пациенты на программном гемодиализе (n=23)	Значение p
Возраст (лет)		42,50 [33,75; 54,00]	51,00 [38,50; 56,00]	0,128
Пол, абс. (%)	Мужчины	241 (69,3 %)	17 (73,9 %)	0,638
	Женщины	107 (30,7 %)	6 (26,1 %)	
Течение инфекционного эндокардита, абс. (%)	Острое течение ИЭ	96 (27,6 %)	16 (70 %)	p < 0,001*
	Подострое течение ИЭ	252 (72,4 %)	7 (30 %)	
Сахарный диабет, п абс. (%)	Нет сахарного диабета	328 (94,3 %)	18 (78,3 %)	0,003*
	Сахарный диабет	20 (5,7 %)	5 (21,7 %)	
Внутрибольничная летальность, п абс. (%)	Умерли	62 (17,8 %)	12 (52,17 %)	0,0012*
	Выжили	286 (82,2 %)	11 (47,82 %)	
Неврологические осложнения, абс. (%)	Да	94 (27,5 %)	13 (72,2 %)	p=0,000*
	Нет	248 (72,5 %)	5 (27,8 %)	
Индекс коморбидности Charlson (баллы)		2,00 [1,00; 3,00]	4,00 [3,00; 5,00]	< 0,001*
Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)		3,70 [3,20; 4,20]	2,75 [2,54; 3,08]	< 0,001*
Гемоглобин (г/л)		108,00 [92,50; 125,00]	96,00 [79,50; 100,00]	0,004*
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> /л)		203,00 [154,50; 265,00]	176,00 [129,50; 232,50]	0,465
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)		29,00 [14,00; 39,00]	40,00 [28,00; 53,00]	0,011*
Фибриноген (г/л)		4,50 [3,90; 6,00]	6,00 [5,03; 6,92]	0,053
Альбумин (г/л)		35,00 [30,00; 40,00]	34,15 [29,75; 36,02]	0,399
Общий холестерин (ммоль/л)		4,00 [3,45; 4,90]	3,50 [3,00; 3,98]	0,037*
Общий билирубин (мкмоль/л)		15,00 [12,00; 18,05]	11,20 [7,95; 15,50]	0,016*
С-реактивный белок (мг/л)		36,00 [12,00; 96,00]	96,00 [71,00; 180,00]	< 0,001*
Прокальцитонин (нг/мл)		0,40 [0,10; 1,00]	11,00 [1,05; 13,38]	0,004*
Натрийуретический пептид (пг/мл)		2850,00 [905,25; 3375,00]	2204,00 [2203,50; 2204,50]	0,398
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)		110,00 [110,00; 120,00]	130,00 [125,00; 140,00]	0,002*
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)		70,00 [60,00; 70,00]	80,00 [70,00; 80,00]	0,049*
Толщина задней стенки левого желудочка (см)		1,10 [1,00; 1,22]	1,25 [1,16; 1,39]	0,041*

Примечание: \* — p < 0,05. При p < 0,05 приводится точная значимость критерия. Переменные с ненормальным распределением представлены в виде Ме [Q1; Q3].

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with infective endocarditis (n=371) receiving and not receiving maintenance hemodialysis

Parameters		Non-dialysis IE patients (n=348)	Maintenance hemodialysis patients (n=23)	p-value
Age (years)		42,50 [33,75; 54,00]	51,00 [38,50; 56,00]	0,128
Gender, n (%)	Male	241 (69,3 %)	17 (73,9 %)	0,638
	Female	107 (30,7 %)	6 (26,1 %)	
Course of infective endocarditis, n (%)	Acute IE	96 (27,6 %)	16 (70 %)	p < 0,001*
	Subacute IE	252 (72,4 %)	7 (30 %)	
Diabetes mellitus, n (%)	No Diabetes	328 (94,3 %)	18 (78,3 %)	0,003*
	Diabetes	20 (5,7 %)	5 (21,7 %)	
In-hospital mortality, n (%)	Deceased	62 (17,8 %)	12 (52,17 %)	0,0012
	Survived	286 (82,2 %)	11 (47,82 %)	
Neurological complications, n (%)	Yes	94 (27,5 %)	13 (72,2 %)	p=0,000*
	No	248 (72,5 %)	5 (27,8 %)	
Charlson comorbidity index (points)		2,00 [1,00; 3,00]	4,00 [3,00; 5,00]	< 0,001*
Red blood cells (*10 <sup>12</sup> /L)		3,70 [3,20; 4,20]	2,75 [2,54; 3,08]	< 0,001*
Hemoglobin (g/L)		108,00 [92,50; 125,00]	96,00 [79,50; 100,00]	0,004*
Platelets (×10 <sup>9</sup> /L)		203,00 [154,50; 265,00]	176,00 [129,50; 232,50]	0,465
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)		29,00 [14,00; 39,00]	40,00 [28,00; 53,00]	0,011*
Fibrinogen (g/L)		4,50 [3,90; 6,00]	6,00 [5,03; 6,92]	0,053
Albumin (g/L)		35,00 [30,00; 40,00]	34,15 [29,75; 36,02]	0,399
Total cholesterol (mmol/L)		4,00 [3,45; 4,90]	3,50 [3,00; 3,98]	0,037*
Total bilirubin (μmol/L)		15,00 [12,00; 18,05]	11,20 [7,95; 15,50]	0,016*
C-reactive protein (mg/L)		36,00 [12,00; 96,00]	96,00 [71,00; 180,00]	< 0,001*
Procalcitonin (ng/mL)		0,40 [0,10; 1,00]	11,00 [1,05; 13,38]	0,004*
Natriuretic peptide (pg/mL)		2850,00 [905,25; 3375,00]	2204,00 [2203,50; 2204,50]	0,398
Systolic blood pressure (mmHg)		110,00 [110,00; 120,00]	130,00 [125,00; 140,00]	0,002*
Diastolic blood pressure (mmHg)		70,00 [60,00; 70,00]	80,00 [70,00; 80,00]	0,049*
Left ventricular posterior wall (cm)		1,10 [1,00; 1,22]	1,25 [1,16; 1,39]	0,041*

Note: \* — p<0.05. For p<0.05, the exact significance value of the test is provided. Non-normally distributed data are presented as Me [Q1; Q3].

Все обследованные пациенты с ИЭ получали антибактериальную терапию в соответствии с рекомендациями по лечению этого заболевания [1,2]. Кардиохирургическое лечение выполнено 5 (21,7%) пациентам с ИЭ на ПГД и 82 (26 %) в группе сравнения (p>0,05).

Характеристика некоторых демографических, клинических и лабораторных параметров обследованных пациентов с ИЭ представлена в таблице 1.

Фебрильная волнообразная лихорадка с ознобом была наиболее постоянным признаком в обеих группах пациентов с ИЭ (у всех пациентов с ИЭ на ПГД и у 321 (92%) в группе без диализа). Не выявлено значимых различий между группами по частоте крупных вегетаций, периферических симптомов, кожного геморрагического васкулита, эмболий, поражения сердечной мышцы, печени (p>0,05). В то же время в группе пациентов с ИЭ на ПГД оказались значимо выше частота острого течения заболевания, сахарного диабета, неврологических осложнений (табл. 1; p <0,05). Госпитальная летальность при ИЭ на ПГД составила 52,17% против 17,8% в группе сравнения (OR 4,228 (95% ДИ: 1,784 — 10,02; p=0,0012).

В таблице 2 приведены некоторые показатели пациентов с «диализным» ИЭ (n=23) в зависимости от исхода стационарного лечения (умершие и выжившие пациенты).

Отмечены значимые различия между выжившими и умершими пациентами с ИЭ на ПГД (табл. 2): у умерших оказались выше количество лейкоцитов периферической крови (p=0,005), фибриногена (p=0,027), скорость оседания эритроцитов (p=0,01), ниже уровень систолического АД (p=0,017). В то же время показатели гипертрофии миокарда левого желудочка (масса и индекс массы миокарда) выше в группе выживших пациентов (p=0,017 и p=0,039 соответственно).

### Обсуждение

Пациенты с ИЭ на ПГД по демографическим характеристикам (пол, возраст) не отличались от «недиализной» группы с ИЭ. Особенностью обследуемого нами контингента является более молодой возраст, чем описанный в литературе средний возраст пациентов с ИЭ [2].



**Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациентов с «диализным» инфекционным эндокардитом (n=23) в зависимости от исхода стационарного лечения

Показатели	Исход		Значение p
	Выжившие (n=12)	Умершие (n=11)	
Возраст (лет)	48,80 (8,11)	48,09 (16,45)	0,903
Диализный стаж (месяцы)	20,5 [3,5; 101]	9,5 [2; 43,5]	0,414
Индекс коморбидности Charlson (баллы)	3,50 [3,00; 4,75]	4,00 [3,00; 5,00]	0,642
Систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	47,00 [43,00; 71,00]	52,00 [51,50; 61,50]	0,354
Фракция выброса левого желудочка (%)	61,81 (5,84)	57,50 (7,42)	0,294
Масса миокарда левого желудочка (г)	367,75 (36,04)	272,33 (34,65)	0,017*
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м2)	209,40 (34,22)	148,00 (26,51)	0,039*
Фибриноген (г/л)	4,88 (0,94)	7,30 (1,13)	0,027*
Альбумин (г/л)	36,00 [30,50; 36,80]	30,00 [29,50; 30,00]	0,298
С-реактивный белок (мг/л)	71,00 [49,00; 79,05]	96,00 [96,00; 126,50]	0,120
Прокальцитонин (нг/мл)	5,55 [1,05; 10,50]	8,04 [4,05; 12,02]	1,000
Гемоглобин (г/л)	98,00 [96,00; 103,75]	86,00 [79,50; 93,00]	0,362
Лейкоциты (*10^9/л)	8,33 (3,78)	14,24 (2,20)	0,005*
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	7,29 (4,23)	13,86 (3,24)	0,007*
Тромбоциты (*10^9/л)	207,83 (113,73)	175,00 (67,22)	0,665
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	27,00 [23,25; 28,50]	56,00 [45,00; 60,00]	0,01*
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	138,33 (7,53)	120,00 (10,00)	0,017*
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	80,00 (8,94)	63,33 (15,28)	0,072

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ . При  $p < 0,05$  приводится точная значимость критерия. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде M (SD), переменные с ненормальным распределением — в виде Me [Q1; Q3].

**Table 2.** Comparative characteristics of patients with dialysis-associated infective endocarditis (n=23) based on the outcome of inpatient treatment

Parameters	Outcome		p-value
	Survivors (n=12)	Non-survivors (n=11)	
Age (years)	48,80 (8,11)	48,09 (16,45)	0,903
Dialysis duration (months)	20,5 [3,5; 101]	9,5 [2; 43,5]	0,414
Charlson comorbidity index (points)	3,50 [3,00; 4,75]	4,00 [3,00; 5,00]	0,642
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg)	47,00 [43,00; 71,00]	52,00 [51,50; 61,50]	0,354
Left ventricular ejection fraction (%)	61,81 (5,84)	57,50 (7,42)	0,294
Left ventricular myocardial mass (g)	367,75 (36,04)	272,33 (34,65)	0,017*
Left ventricular mass index (g/m <sup>2</sup> )	209,40 (34,22)	148,00 (26,51)	0,039*
Fibrinogen (g/L)	4,88 (0,94)	7,30 (1,13)	0,027*
Albumin (g/L)	36,00 [30,50; 36,80]	30,00 [29,50; 30,00]	0,298
C-reactive protein (mg/L)	71,00 [49,00; 79,05]	96,00 [96,00; 126,50]	0,120
Procalcitonin (ng/mL)	5,55 [1,05; 10,50]	8,04 [4,05; 12,02]	1,000
Hemoglobin (g/L)	98,00 [96,00; 103,75]	86,00 [79,50; 93,00]	0,362
Leukocytes (×10 <sup>9</sup> /L)	8,33 (3,78)	14,24 (2,20)	0,005*
Band Neutrophils (%)	7,29 (4,23)	13,86 (3,24)	0,007*
Platelets (×10 <sup>9</sup> /L)	207,83 (113,73)	175,00 (67,22)	0,665
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	27,00 [23,25; 28,50]	56,00 [45,00; 60,00]	0,01*
Systolic blood pressure (mmHg)	138,33 (7,53)	120,00 (10,00)	0,017*
Diastolic blood pressure (mmHg)	80,00 (8,94)	63,33 (15,28)	0,072

**Note:** \* —  $p < 0.05$ . For  $p < 0.05$ , the exact significance value of the test is provided. Data are presented as mean ± SD for normally distributed variables and median [IQR] for non-normally distributed variables.

Среди пациентов с ИЭ, в том числе, ассоциированно-го с оказанием медицинской помощи, отмечается тенденция к увеличению возраста [2]. Та же тенденция отмечена и нами, но преимущественно в последнее десятилетие, тогда как база обследованных пациентов охватывает достаточно большой хронологический период. Преобладание мужчин среди пациентов с ИЭ подтверждает мировые, европейские и отечественные данные, как среди пациентов на диализе, так и без него [1, 2].

Риск ИЭ на ПГД увеличивается при использовании центрального и перманентного диализных катетеров и менее выражен при использовании АВФ и артериовенозного (АВ-) протеза в качестве сосудистого доступа для диализа. Наименьший риск развития инфекции кровотока и ИЭ ассоциируется с АВФ [7]. В связи с этим у пациентов на ПГД для профилактики ИЭ и его рецидивов рекомендуется превентивное формирование АВФ до начала постоянной ЗПТ [5]. АВФ считается более безопасным вариантом по сравнению с центральным венозным катетером, так как демонстрирует меньшую частоту бактериемии. Однако высокая скорость кровотока через АВФ (1500 мл/мин и более) может создавать турбулентный поток, который потенциально способен повреждать эндокард, особенно у пациентов с ранее существующими пороками клапанов. Это предположение требует дополнительных исследований, так как прямых доказательств в литературе, посвященной данной проблеме, в настоящий момент нет. Представляется важным контролировать величину «сброса» по фистуле для предотвращения этого механизма повреждения эндокарда.

Очевидно, что сосудистый доступ, являющийся источником бактериемии при ИЭ, должен быть удален/заменен. Некоторые авторы приходят к выводу, что эффективной тактикой является перевод пациента с ИЭ на перитонеальный диализ [7].

Полученные нами результаты исследования гемокультуры полностью соответствуют данным литературы об этиологии ИЭ у пациентов на ПГД. *Staphylococcus aureus* (чаще MSSA, но роль MRSA возрастает) является основной причиной бактериемии у пациентов на ПГД [7]. Основным источником попадания возбудителя в кровоток является кожа при эксплуатации сосудистого доступа, не исключена роль назального носительства. Второе место принадлежит энтерококкам [3, 5]. Преимущественно стафилококковая этиология объясняет и преобладание острого течения ИЭ у пациентов на ПГД, свойственного данному высоковирулентному возбудителю. Этим же можно объяснить большую выраженность системного воспаления и более высокие значения таких его маркеров, как С-реактивный протеин, прокальцитонин, скорость оседания эритроцитов ( $p < 0,05$ ). Высокая активность воспалительной реакции имеет значение и для неблагоприятного исхода стационарного лечения пациентов с ИЭ на ПГД (табл. 2).

Решение вопроса о сосудистом доступе при развитии ИЭ у пациентов на ПГД требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае:

контролируемых исследований по данной проблеме недостаточно [7]. Однако следует руководствоваться международными рекомендациями, сформулированными, в том числе, для ведения пациентов с инфекциями сосудистого доступа/катетер-ассоциированными инфекциями кровотока. Их развитие связано с формированием биопленки и нередко оказывается рефрактерным к системной антибактериальной терапии. Рекомендуется незамедлительное удаление катетера для диализа при лихорадке свыше 48-72 часов, бактериемии, сепсисе [8].

Среди обследованных пациентов на ПГД преобладала левосторонняя локализация ИЭ. Следует отметить также достаточно высокую частоту правосторонней локализации, особенно с учетом отсутствия среди наших пациентов на ПГД потребителей инъекционных наркотиков. В литературе указывается различная частота поражения левых и правых отделов сердца при ИЭ на ПГД. Чаще отмечается левосторонняя локализация, но немало внимания уделяется и поражению правых камер сердца и трикуспидального клапана. Левосторонняя локализация ИЭ у пациентов на ПГД обусловлена высоким давлением в левых отделах сердца; факторами гемодинамического риска ИЭ являются также легочная гипертензия и гипervолемия [9]. В патогенезе ИЭ правых отделов сердца имеют значение приток инфицированной крови из устройств сосудистого доступа, повреждение эндотелия крупных вен, эндокарда предсердия и трикуспидального клапана имплантируемыми диализными катетерами, микроповреждение эндокарда пузырьками воздуха вследствие вихревого (турбулентного) движения крови в системе магистралей и диализатора [9, 10].

При анализе данных ЭхоКГ толщина задней стенки левого желудочка была существенно выше в диализной группе по сравнению с группой пациентов, не получающих ПГД ( $p=0,041$ ) (табл. 1), что может быть связано с более высоким уровнем и длительным существованием артериальной гипертензии у этих пациентов. Эти же показатели оказались выше у выживших, а уровень АД — ниже у умерших пациентов при сравнении двух подгрупп ИЭ на ПГД с различными исходами ( $p<0,05$ ) (табл. 2). Снижение АД — косвенная характеристика активности инфекционного процесса, воздействующего на эндотелий. Таким образом, бактериальная инфекция может способствовать развитию или усугублению уже имеющейся интрадиализной гипотензии. В остальном, значимых различий эхокардиографических параметров в группах пациентов с ИЭ, получающих и не получающих ПГД, не выявлено (табл. 1). По-видимому, значения большинства параметров ЭхоКГ определяются преимущественно локализацией клапанного поражения, которое в обеих группах наблюдалось с одинаковой частотой.

При проведении эхокардиографического исследования пациентам, получающим ПГД, следует учесть некоторые особенности применения этого диагностического метода и интерпретации результатов у данной категории пациентов. Удаление избыточной жидкости во время процедуры диализа может уменьшать

объемы камер сердца и влиять на сократительную функцию миокарда. Это отражается на некоторых параметрах ЭхоКГ (например, конечный диастолический объем, конечный систолический объем и фракция выброса левого желудочка) [11]. Коррекция гиперволемии и снижение давления в камерах сердца уменьшают степень клапанной регургитации функционального характера, хотя не оказывают влияния на таковую при органическом поражении клапана. Отдельные параметры ЭхоКГ, таким образом, могут отличаться до и после гемодиализа/гемодиализа [11]. Характер изменений зависит от исходного состояния сердечно-сосудистой системы, объема удаленной жидкости и времени/скорости ультрафильтрации во время диализа. Поэтому ЭхоКГ целесообразно выполнять в статусе нормогидратации (желательно в течение первых суток после процедуры), а при невозможности, например, при необходимости экстренного исследования, учитывать время, прошедшее от очередного диализа, для корректной оценки некоторых параметров внутрисердечной гемодинамики.

Ожидаемым явилось отличие диализной когорты пациентов с ИЭ от пациентов, не получающих ПГД, по индексу коморбидности, выраженности анемии, что отличает пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Частота сахарного диабета существенно выше в группе пациентов на ПГД в сравнении с остальными — 21,7% и 5,8% соответственно ( $p=0,003$ ). Примечательно, что у всех обследованных нами 5 (21,7%) диализных пациентов с ИЭ отмечен СД 1 типа.

Антибактериальная терапия ИЭ у пациентов на ПГД осуществляется по общим правилам и принципам лечения ИЭ, при этом на начальном этапе лечения, до выделения возбудителя, рекомендуются антибиотики, активные в отношении стафилококков/энтерококков. Однако необходимо корректировать дозировки антибактериальных препаратов с учетом существующих у пациентов с ХБП 5Д стадии клиренсовых характеристик и фармакодинамики в процессе гемодиализа/гемодиализа. Введение антибактериальных препаратов рекомендуется сразу после диализа для поддержания эффективной терапевтической концентрации. Низкое связывание с белками плазмы и малая молекулярная масса антибиотика способствуют хорошему выведению препарата на гемодиализе/гемодиализа. Напротив, высокая степень связывания с белками значительно ограничивает выведение препарата всеми методами диализа. Применение высокопоточных мембран на гемодиализа способствует эффективному удалению антибактериального препарата, например, даптомицина, несмотря на его высокую молекулярную массу. Для антибиотиков с узким терапевтическим окном (ванкомицина и аминогликозидов) рекомендуется контролировать уровень в крови и учитывать нефротоксичность при сохранении остаточной функции почек [2, 10, 12].

Нами не обнаружено значимого различия в частоте кардиохирургического лечения у пациентов с ИЭ на ПГД и без него ( $p=0,626$ ). Кардиохирургическое

лечение пациентов с ИЭ на ПГД показано, когда у пациентов наблюдается острая сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция и высокий риск эмболических осложнений [1, 2]. Пациенты с ИЭ на ПГД обладают более высоким риском неблагоприятных исходов кардиохирургического вмешательства. Тем не менее, отказ или задержка операции при наличии показаний ухудшают исходы ИЭ у пациентов на ПГД [7, 13].

Оптимальные стратегии профилактики ИЭ и его рецидивов у пациентов на ПГД пока не разработаны. Тем не менее, в литературе обсуждаются как общие, так и местные меры профилактики ИЭ у этих пациентов [14]. К общим мерам профилактики ИЭ относятся адекватное применение метода ЗПТ (достижение необходимой «дозы диализа», своевременная коррекция «сухого веса», поддержание нормального нутритивного статуса, коррекция анемии и фосфорно-кальциевых нарушений/профилактика кальцификации клапанов и т.п.) [10], минимизация частоты использования временных диализных катетеров, санация очагов хронической инфекции, регулярное бактериологическое исследование микрофлоры носоглотки, вакцинация от стафилококка, контроль качества диализирующих растворов. Местные меры профилактики ИЭ и его рецидивов у пациентов на ПГД предполагают превентивное формирование постоянного (АВФ, АВ-протез) сосудистого доступа, обработку кожи и строгое соблюдение асептики при его эксплуатации [14].

## Заключение

Таким образом, ИЭ у пациентов на ПГД — инфекционное заболевание, ассоциированное с медицинским вмешательством, вызываемое, главным образом, золотистым стафилококком, и нередко — энтерококками. Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о высокой летальности у пациентов ИЭ на ПГД, превышающей общепопуляционные значения. Пациентов, получающих ПГД, следует относить к группе высокого риска развития ИЭ, а в качестве источника бактериемии рассматривать, в первую очередь, сосудистый доступ. Особенности ИЭ у диализных пациентов являются преимущественно острое течение, коморбидность, высокий риск неблагоприятного исхода. Требуется раннее выявление ИЭ у таких пациентов (повышенное внимание к состоянию сосудистого доступа, выполнение ЭхоКГ при любой необъяснимой лихорадке). В целом ведение пациентов с ИЭ на ПГД осуществляется по общим правилам, с учетом особенностей антибактериальной терапии у пациентов на диализе, эксплуатации и возможной замены сосудистого доступа, кардиохирургического вмешательства по показаниям. Меры профилактики ИЭ у пациентов на ПГД могут быть направлены на снижение факторов риска путем превентивного формирования постоянного сосудистого доступа (АВФ, АВ-протез), адекватного выбора метода ЗПТ и достижения целевых параметров «дозы» диализа, своевременной коррекции фосфорно-кальциевых нарушений и т.п.

В составе мультидисциплинарной «команды эндокардита» при выявлении ИЭ на ПГД и определении тактики ведения пациента с этим заболеванием обязательно должен быть нефролог (специалист по заместительной почечной терапии).

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Пономарева Е.Ю.:** концепция и дизайн исследования, получение и анализ фактических данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

**Седов Д.С.:** концепция и дизайн исследования, получение и анализ фактических данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

### Authors' contributions:

All authors made significant contributions to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

**Ponomareva E.Yu.:** Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

**Sedov D.S.:** Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

### Список литературы/References:

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5233. Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I. et al. Infective endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Cardiology Journal. 2022;27(10):5233. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5233 [In Russian].
2. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S. et al. 2023 ESC guidelines for the management of endocarditis: developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. 2023; 44(39): 3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
3. Sadeghi M., Behdad S., Shahsanaei F. Infective endocarditis and its short and long-term prognosis in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Current Problems in Cardiology. 2021; 46(3): 100680. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100680.
4. Ludvigsen L.U., Dalgaard L.S., Wiggers H. et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: a 21-year observational cohort study in Denmark. American Heart Journal. 2016; 182: 36–43. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.012.
5. Ding U., Ooi L., Wu H. H. L., Chinnadurai R. Infective endocarditis in patients receiving hemodialysis: a current review. Kidney Diseases (Basel). 2024;10(6):519–530. doi: 10.1159/000540513.
6. Пономарева Е.Ю., Кошелева Н.А., Седов Д.С. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с правосторонним инфекционным эндокардитом на программном гемодиализе. Архивъ внутренней медицины. 2023;13(5):371–376. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-371-376.

- Ponomareva E.Yu., Kosheleva N.A., Sedov D.S. Multidisciplinary approach to managing a patient with right-sided infective endocarditis on programmed hemodialysis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023;13(5):371–376. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-371-376 [In Russian].
7. Pericàs J., Llopis J., Jiménez-Exposito M. et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(13):1629–1640. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.014.
8. Lok C.E., Huber T.S., Lee T. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. American Journal of Kidney Diseases. 2020;75(4 Suppl 2):S1–S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
9. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. Renal Failure. 2017;39(1):432–439. doi: 10.1080/0886022x.2017.1305410.
10. Волгина Г., Котенко О., Артюхина Л. и др. Инфекционный эндокардит у пациентов на гемодиализе. Врач. 2011; 13:16–22. Volgina G., Kotenko O., Artyukhina L. et al. Infective endocarditis in patients on hemodialysis. Vrach. 2011; 13:16–22 [In Russian].
11. Loutradis C., Sarafidis P.A., Papadopoulos C.E., Papagianni A., Zoccali C. The ebb and flow of echocardiographic cardiac function parameters in relationship to hemodialysis treatment in patients with ESRD. Journal of the American Society of Nephrology. 2018;29(5):1372–1381. doi: 10.1681/ASN.2017101102.
12. Ashley C., Dunleavy A. The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners. 5th ed. CRC Press; 2018. doi: 10.1201/9780429460418.
13. Bäck C., Hornum M., Møller C.J. H. et al. Cardiac surgery in patients with end-stage renal disease on dialysis. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2017;51(6):334–338. doi: 10.1080/14017431.2017.1384565.
14. Doulton T., Sabharwal N., Cairns H.S. et al. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. Kidney International. 2003;64(2):720–727. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00136.x.

### Информация об авторах

**Пономарева Елена Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: ponomareva\_elena1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>

**Седов Дмитрий Сергеевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: dr.dmitrii.sedov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2260-0958>

### Information about the authors

**Elena Yu. Ponomareva** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: ponomareva\_elena1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>

**Dmitrii S. Sedov** — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: dr.dmitrii.sedov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2260-0958>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-376-382

УДК 616.711-002-06:616.61-002.151

EDN: RZFSUD



С.Н. Маршала<sup>1,2</sup>, М.Д. Яровой<sup>1</sup>, Т.Я. Чернобровкина<sup>1</sup>,  
И.В. Семенякин<sup>2</sup>, Е.В. Резник<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> — Акционерное общество «Группа Компаний МЕДСИ», Москва, Россия

<sup>3</sup> — ГБУЗ «ГКБ № 31 имени академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия

## ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТКИ СО СПОНДИЛОАРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С HLA-B27

S.N. Marshala<sup>1,2</sup>, M.D. Iarvoi<sup>1</sup>, T.Ya. Chernobrovkina<sup>1</sup>,  
I.V. Semenyakin<sup>2</sup>, E.V. Reznik<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — «Medsi group» Joint Stock Company, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — City Clinical Hospital № 31 n.a. G.M. Savelieva of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

## Mild Course of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in A Patient with HLA-B27 Positive-Spondylarthritis

### Резюме

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое инфекционное заболевание вирусной этиологии, главным осложнением которого является тяжелое поражение почек. Для заболевания характерно циклическое течение, выделяют 4 периода (лихорадочный, олигурический, полиурический, реконвалесценция). На территории России заболевание встречается практически повсеместно, однако эндемичными районами является Дальний Восток, Урал, Поволжье. В патогенезе заболевания наибольшее значение имеет развитие поражения эндотелия сосудов, где происходит репродукция вируса, что ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки с развитием геморрагического синдрома, отеков. Кроме того, кровоизлияниям способствует снижение факторов коагуляции, а также тромбоцитов. В литературе описаны случаи легкого течения этого заболевания у пациентов-носителей аллеля human leukocyte antigen (HLA)-B27. Целью нашей статьи является демонстрация клинического случая легкого течения ГЛПС у пациентки со спондилоартритом, ассоциированным с HLA-B27. Пациентка имела длительный субфебрилитет, а также лимфаденопатию пахового лимфоузла. Заболевание протекало без поражения почек, развития геморрагического синдрома, которые являются характерными проявлениями ГЛПС. Выявленные IgG и IgM к хантавирусам (возбудителям ГЛПС) подтвердили диагноз. Пациентка имела спондилоартрит, ассоциированный с HLA-B27, наличие которого, по данным литературы, может сделать клиническую картину менее яркой, что и наблюдается в нашем случае. В результате патогенетического лечения глюкокортикоидами достигнут регресс жалоб и улучшение состояния пациентки. Данная статья будет полезна специалистам разных профилей, так как клиническая картина ГЛПС имеет множество неспецифических симптомов, которые могут быть расценены, как проявления различных заболеваний.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; спондилоартрит; HLA-B27; хантавирус

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТКИ СО СПОНДИЛОАРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С HLA-B27» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 07.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 12.05.2025 г.

Принята к публикации 22.06.2025 г.

**Для цитирования:** Маршала С.Н., Яровой М.Д., Чернобровкина Т.Я. и др. ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТКИ СО СПОНДИЛОАРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С HLA-B27. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 376-382. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-376-382. EDN: RZFSUD

## Abstract

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute infectious disease of viral etiology, the main complication of which is severe kidney damage. The disease is characterized by a cyclic course, there are 4 periods (febrile, oliguric, polyuric, recollection). In Russia, the disease occurs almost everywhere, but endemic areas are the Far East, the Urals, and the Volga region. In the pathogenesis of the disease, the greatest significance is the development of vascular endothelial damage, where virus reproduction occurs, leading to increased permeability of the vascular wall with the development of hemorrhagic syndrome, edema. In addition, hemorrhages are promoted by a decrease in coagulation factors, as well as platelets. Cases of mild course of this disease in patients carrying the human leukocyte antigen (HLA)-B27 allele have been described in the literature. The aim of our article is to demonstrate a clinical case of mild course of HFRS in a patient with spondyloarthritis associated with HLA-B27. The patient presented with prolonged subfebrileitis as well as inguinal lymphadenopathy. The disease proceeded without kidney damage, development of hemorrhagic syndrome, which are characteristic manifestations of HFRS. Detected IgG and IgM to hantaviruses (causative agents of HFRS) confirmed the diagnosis. The patient had spondyloarthritis associated with HLA-B27, which, according to the literature, can make the clinical picture less vivid, which is observed in our case. Pathogenetic treatment with glucocorticoids resulted in regression of complaints and improvement of the patient's condition. This article will be useful for specialists of different profiles, as the clinical picture of HFRS has many nonspecific symptoms that can be considered as manifestations of various diseases.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome; spondyloarthritis; HLA-B27; hantavirus

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Mild course of hemorrhagic fever with renal syndrome in a patient with HLA-B27 positive-spondylarthritis» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 07.04.2025

Reviewer approved 12.05.2025

Accepted for publication on 22.06.2025

**For citation:** Marshala S.N., Iarovoi M.D., Chernobrovkina T.Ya. et al. Mild Course of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in A Patient with HLA-B27 Positive-Spondylarthritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 376-382. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-376-382. EDN: RZFSUD

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, CCL — chemokine C-C ligands, CXCL — chemokine (C-X-C motif) ligand, СРБ — С-реактивный белок, HLA — human leukocyte antigen, главный комплекс гистосовместимости, ДВС-синдром — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, РНК — рибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, УЗИ — ультразвуковое исследование, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

## Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое зоонозное инфекционное заболевание вирусной этиологии с аэрогенным механизмом передачи (до 80 %), реализующимся воздушно-пылевым путем, поражающее преимущественно мелкие сосуды, что проявляется развитием геморрагического синдрома, гемодинамическими расстройствами и специфическим поражением почек [1].

Возбудителем заболевания являются вирусы семейства *Hantaviridae*, рода *Orthohantavirus* (в прежней классификации относились к семейству *Bunyaviridae* и к роду *Hantavirus*). Описано более 80 серотипов этих вирусов, 25 из них являются патогенными для человека. В Российской Федерации наиболее часто встречаются такие типы, как *Puumala* (PUUV), *Seoul* (SEOV), *Amur* (AMRV), *Hantaan* (HTNV) и *Dobrava* (DOBV), *Tula* (TULV), серотип *Topograf*, обнаруженный на Таймыре, хантавирус *Khabarovsk*, описанный на Дальнем Востоке России [2].

Россия является второй страной по частоте встречаемости ГЛПС (около 6 тыс. случаев в год) после Китая (до 50 тыс. случаев в год). Эндемичными регионами

в России является Урал, Ульяновская, Самарская, Оренбургская области, Хабаровский край. 85 % всех случаев ГЛПС в России регистрируется в Поволжье [3].

Из числа заболевших ГЛПС до 85 % составляют лица в возрасте 25-45 лет, то есть трудоспособная часть населения. Человек не представляет эпидемиологическую опасность.

Продолжительность инкубационного периода составляет от 1 до 4 недель.

В течение заболевания выделяется 4 последовательных периода [4,5]:

- Лихорадочный (начальный) — продолжительность от 3 до 7 дней, проявляется гриппоподобным синдромом (миалгия, гиперемия лица и шеи, лихорадка, боль в пояснице, диспептический синдром, возможны проявления геморрагического синдрома). По некоторым данным, могут наблюдаться нарушения со стороны зрения («туман, мушки перед глазами», миопия и др.);
- Олигурический — продолжительностью от 6 до 12 дней, характеризуется снижением лихорадки, ухудшением самочувствия пациента за счет появления почечной недостаточности, усилением

признаков нарушения гемодинамики, геморрагическим синдромом (васкулитно-пурпурный тип), часто сопровождается болевым синдромом в поясничной области, абдоминалгиями, тошнотой, рвотой;

- Полиурический (диуретический, продолжительностью в среднем 6-14 дней), характерной особенностью которой является увеличение диуреза до 3-10 литров в сутки, никтурией, жаждой; на фоне гипокалиемии появляется мышечная слабость, парез кишечника, тахикардия (аритмия);
- Стадия реконвалесценции (ранняя — продолжительностью до 2 месяцев и поздняя — до 2 лет), характеризуется астеническим и вегетососудистым синдромами, формированием стойкого иммунитета, восстановлением гемостаза, функции почек с возможным развитием тубулярной недостаточности.

Первичная репродукция вируса происходит к эпителиоцитах верхних дыхательных путей еще до появления первых клинических симптомов заболевания. Следующей мишенью вируса являются клетки эндотелия, в частности аэрогематического барьера, с развитием виремии [6].

Именно поражение эндотелиоцитов играет главную роль в патогенезе ГЛПС: происходит повышение проницаемости сосудистой стенки с последующим развитием отечного синдрома и кровоизлияний. Другим звеном патогенеза является нарушение процесса

коагуляции — обнаружено снижение экспрессии зараженным клетками эндотелия фактора фон Виллебранда и тромбоспондина-1 (вещество, разрушающее фактор фон Виллебранда и вызывающее деградацию фибрина). Это приводит к развитию тромбоцитопении — патогномоничного лабораторного показателя для ГЛПС [7-10].

С другой стороны, происходит выброс большого количества биологически активных веществ: хемокинов CCL4 (Chemokine C-C ligands 4), CCL5, CXCL9 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 9), CXCL10 и CXCL12, обеспечивающих миграцию лейкоцитов через сосудистую стенку. CCL2 и CCL5 обеспечивают хемотаксис моноцитов и Т-хелперов 1 типа, Natural killer (NK)-клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов. Именно Т-цитотоксические лимфоциты играют определяющую роль в противовирусной защите от ортохантавирусов [6].

В литературе описывают особенности иммунного ответа при ГЛПС, связанного с главным комплексом гистосовместимости (HLA) и генами иммунологической реактивности (IR-генам), влияющих на предрасположенность к развитию заболевания и тяжесть (характер) течения ГЛПС.

Для диагностики ГЛПС используются эпидемиологические (нахождение в очагах, неблагоприятных по ГЛПС, возможный контакт с животными-переносчиками), клинические и лабораторные данные. Лабораторная диагностика включает в себя следующие изменения клинического и биохимического анализов крови: лейкопения сменяется лейкоцитозом, тромбоцитопения, которая прямо пропорционально связана с тяжестью заболевания. Также повышается уровень креатинина, С-реактивного белка (СРБ), снижается уровень С3-компонента комплемента. Кроме того, наблюдается высокий уровень прокальцитонина, интерферона-γ, фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-10. Описывается повышение интерлейкина-6 в сыворотке крови и моче. Серологическая диагностика основана на определении в динамике IgM и IgG к хантавирусам методом иммуноферментного анализа. Кроме того, используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса в биологических жидкостях (кровь) [11-14]. Перенесенная инфекция оставляет пожизненный типоспецифический иммунитет.

Осложнения после перенесенной ГЛПС можно разделить на острые и хронические (Табл. 1).

Этиотропная терапия ГЛПС включает в себя применение рибавирина — препарата, подавляющего синтез вирусной РНК и белка. Однако использование его эффективно только на ранней стадии (первые 4 дня) [15].

В представленной статье описывается случай легкого течения ГЛПС без поражения почек и нетипичной клинической картины.

### Описание клинического случая

Пациентка 41 года в августе 2024 обратилась с жалобами на боль в левой паховой области, наиболее выраженную при ходьбе, усиливающуюся при сгибании и отведении бедра; боль в лобковой области,

Таблица 1. Осложнения ГЛПС (цит. по [5])

Острые осложнения	Хронические осложнения
1. Артериальная гипертензия	1. Артериальная гипертензия
2. Электролитные нарушения	2. Гипопитуитаризм
3. Инфекционно-токсический шок	3. Гипотиреоз
4. Кровоизлияния и некроз гипофиза	4. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит с тубулярной протеинурией
5. Менингоэнцефалит	5. Хронический мембранопролиферативный гломерулонефрит
6. Острое повреждение почек	
7. Отек легких	
8. Перикардит	
9. Миокардит	
10. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром)	
11. Желудочно-кишечное кровоотечение	

Table 1. Complications of HFRS (cited in [5]).

Acute complications	Chronic complications
1. Arterial hypertension	1. Arterial hypertension
2. Electrolyte disturbances	2. Hypopituitarism
3. Infectious-toxic shock	3. Hypothyroidism
4. Hemorrhage and necrosis of the pituitary gland	4. Chronic tubulointerstitial nephritis with tubular proteinuria
5. Meningoencephalitis	5. Chronic membranoproliferative glomerulonephritis
6. Acute kidney injury	
7. Pulmonary edema.	
8. Pericarditis.	
9. Myocarditis.	
10. Disseminated intravascular coagulation (DIC).	
11. Gastrointestinal bleeding	

ежедневное повышение температуры тела до 39°С, осиплость голоса, малопродуктивный неинтенсивный кашель. При опросе отмечала болевой синдром в поясничном отделе позвоночника, с утренней скованностью до 60 минут, с иррадиацией в область левого бедра по задней боковой поверхности до уровня верхней трети, особенно при вертикализации. Данный симптом беспокоил пациентку на протяжении 2-х лет.

Из анамнеза известно, что за 7-й дней до обращения появилась лихорадка до 39 С в течение нескольких дней, общая слабость, головокружение, через 3 дня присоединилась боль в левой паховой области. Симптоматически с целью снижения температуры принимала парацетамол в дозе 500 мг до 3-х раз в сутки в течение 5 дней. С момента появления лихорадочного синдрома усилились боли в поясничной области, тазобедренных суставах, более выраженные слева, появился болевой синдром в мелких суставах кистей. Известно, что в феврале 2024 года пациентка выезжала в Иркутскую область, в марте 2024 года — в Поволжье (Самара) и Калининград, в апреле 2024 года в Сочи, в мае 2024 года — в Ростов-на-Дону, Турцию. Наличие контактов с животными, укусы животных, насекомых, членистоногих за последний месяц отрицала.

При физикальном обследовании состояние удовлетворительное, кожный покров чистый, нормальной окраски и влажности, отеков нет, видимые слизистые оболочки чистые. Катаральных явлений нет. Язык обложен белым налетом, миндалины не увеличены. Температура тела 36,6°С. Видимые лимфатические узлы безболезненны при пальпации, не увеличены, подвижны. Отмечалась болезненность при пальпации лонного симфиза. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту, SpO<sub>2</sub> 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет, частота пульса 70 ударов в минуту, артериальное давление 130/70 мм рт. ст. на обеих руках.

Таблица 2. Динамика показателей крови пациентки  
Table 2. Dynamics of the patient's blood parameters

Наименование анализа, единицы измерения/ Analysis, units of measurement	05.08.	09.08.	19.08.	26.08.	29.08.	06.09	11.09	25.09	Референсные значения/ Reference values
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	122	61,37	36	31,6	21,86	15,64	13,65	4,26	0-5
СОЭ, мм/час Erythrocyte sedimentation rate, mm/hour	61	76	36		83	66	69	25	0-20
АСТ, Ед/л Aspartate amino transferase, U/L		62,8							<35
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L		63				58			58-96
рСКФ СКД-ЕПИ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> Glomerular filtration rate CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		106				110			88-128
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /l		11,08	10,98	10,34	8,58	9,45	7,47	12,2	4,5-11
Нейтрофилы, % Neutrophils, %		72,5	64,8	71,9	64,5	63,2	59,8	68,1	47-72
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л Platelets, 10 <sup>9</sup> /l		460	505	433	419	406	423	341	150-400

Примечания: АСТ — аспаратаминотрасфераза, СРБ — С-реактивный белок, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, формула расчета СКФ, 2009.  
Note: CKD-EPI — chronic kidney disease epidemiology collaboration



По данным электрокардиографии, ритм синусовый, частота сердечных сокращений 67 ударов в минуту, нормальное направление электрической оси сердца, неспецифические изменения сегмента ST.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) лимфатических узлов, визуализируются признаки лимфаденопатии подмышечных и подвздошно-паховых областей по типу лимфаденита (размеры от 13x9 мм до 22x11 мм). В области левой паховой складки определяется крупный лимфатический узел неправильной формы размером 26x18 мм с выраженным воротным и перифокальным кровотоком, признаки выраженного левостороннего пахового лимфаденита с явлениями гиперваскуляризации и реактивного лимфангита.

По данным УЗИ органов брюшной полости, выявлена умеренная гепатоспленомегалия, уплотнение стенки желчного пузыря и диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

По данным магнитно-резонансной томографии, признаков сакроилеита, коксита, синовита тазобедренных суставов не выявлено. Обнаружены признаки симфизита лонного сочленения, а также явления миозита длинной приводящей, гребенчатой, наружной запирающей и короткой приводящей мышцы слева.

В связи с затяжным течением заболевания, данных эпидемиологического анамнеза была заподозрена геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В крови выявлены антитела IgG — 0,3 (<0,8) КП и IgM — 3,2 (<0,8) КП к хантавирусам (возбудитель ГЛПС). Исключены иерсиниоз и псевдотуберкулез. Поставлен диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (антитела IgM к хантавирусам положительные). Легкая степень тяжести. Спондилоартрит: воспалительная боль в спине, симфизит, периферические артриты (II пястно-фаланговый сустав), коксит справа, высокая активность.

При явке через 5 дней отмечалось отсутствие эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), появилась припухлость левой большой половой губы, задержка менструального цикла на 6 дней, эпизод повышения температуры до 37,3 °C. Произведена коррекция терапии — в качестве противовоспалительной терапии добавлен преднизолон в дозе 30 мг со снижением дозы на 10 мг каждые 2 дня. По причине длительного течения ГЛПС от терапии рибавирином было принято воздержаться.

При дальнейшем исследовании на амбулаторном этапе по данным УЗИ выявлены признаки симфизита, тендинита прямой мышцы живота, отека подкожной жировой клетчатки лобковой области и левой половой губы, реактивные изменения паховых лимфоузлов.

Также пациентка получала эзомепразол в дозе 20 мг, кальция карбонат+колекальциферол в дозе 500 мг+400 МЕ 2 раза в сутки. На фоне скорректированной терапии отмечалось улучшение симптоматики в виде регресса отека половых губ с сохранением болезненности при сгибании II пальца правой кисти, болевого синдрома и отека в области лонного симфиза.

При динамическом наблюдении в течение месяца у пациентки наблюдалось улучшение клинической

симптоматики в виде регресса болевого синдрома в паховой области, уменьшения размеров лимфатического узла, нормализация температуры тела. Данных о состоянии пациентки в настоящее время нет в связи с переходом ее в стороннее медицинское учреждение.

## Обсуждение

На основании анамнестических данных (посещение регионов, эпидемиологически неблагополучных по ГЛПС), клинической картиной (лихорадка, гепатомегалия), лабораторных тестов (выявление специфических IgM к хантавирусам) была заподозрена ГЛПС. У представленной пациентки наблюдалось нетипичное течение ГЛПС: лихорадочная стадия не была сильно выражена — отмечались только эпизоды повышения температуры тела без другой клинической симптоматики. Течение не соответствовало классической периодике: отсутствовали такие изменения, как артериальная гипертензия, олигурия и последующая полиурия.

Пациентка имела в анамнезе спондилоартрит, который проявлялся болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника на протяжении 2-х лет. Описано, что спондилоартрит ассоциирован с аллелью гена HLA-B27 [16].

Ген HLA-B27 является одним из наиболее распространенных аллелей В в европейской популяции. Частота встречаемости этого гена среди населения Соединенных Штатов Америки составляет 0,6–1%. С помощью этого варианта главного комплекса гистосовместимости происходит презентация антигенов цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8<sup>+</sup> (cluster of differentiation 8) (CTL), что обеспечивает противовирусный иммунный ответ, а также NK-клеткам [17].

Кроме того, наличие гена HLA-B27 определяет предрасположенность пациента к развитию ревматологических заболеваний, в частности спондилоартритов (Табл. 3).

Наличие аллеля HLA-B27 связывают не только с развитием вышеперечисленных ревматических заболеваний, но и более легкое течение ГЛПС (отсутствие острого повреждения почек, тромбоцитопении, выраженного геморрагического синдрома) [18]. Korva M. и соавт. связывают это с противовирусной ролью этого гена [19].

Подобные наблюдения описывались Mustonen J. и соавт., которые указывали на более быстрое выздоровление пациентов с ГЛПС, редкое развитие поражения почек, а также менее выраженный лейкоцитоз. Кроме того, авторы утверждают, что менее тяжелое течение вирус иммунодефицита человека-инфекции наблюдается также у пациентов, имеющих аллель HLA-B27 [20]. Аналогичные результаты наблюдались и у нашей пациентки, у которой наблюдалось сочетание наличия HLA-B27 и ГЛПС легкого течения без поражения почек и без типичного течения заболевания. Кроме того, состояние пациентки улучшилось даже без назначения специфической этиотропной терапии, что также характерно для течения ГЛПС у пациентов с HLA-B27.

Таблица 3. Ассоциированные с HLA-B27 заболевания (цит. по [17])

Наименование заболевания	Клинические особенности	Частота встречаемости гена HLA-B27 при данной патологии, %
Анкилозирующий спондилит	Поражение крестцово-подвздошных суставов и суставов позвоночника	94
Реактивный артрит	Несептический артрит крупных суставов вследствие инфекций ЖКТ или мочеполовой системы	30-75
Спондилоартрит, связанный с колитом	Поражение крестцово-подвздошных суставов и суставов позвоночника, других крупных суставов у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом	33-75
Псориатический спондилоартрит	Поражение крестцово-подвздошных суставов и суставов позвоночника, других крупных суставов у пациентов с кожной формой псориаза	40-50
Артрит, связанный с ювенильным энтезитом	Артрит крупных суставов у пациентов-подростков	76
Острый передний увеит	Несептическое поражение передней камеры глаза	50

Table 3. HLA-B27 associated diseases (cited from [17])

Name of disease	Clinical features	Frequency of occurrence of HLA-B27 gene in this pathology, %
Ankylosing spondylitis	Lesions of the sacroiliac joints and joints of the spine	94
Reactive arthritis	Non-septic arthritis of large joints due to GI or genitourinary infections	30-75
Spondyloarthritis associated with colitis	Lesions of the sacroiliac and spinal joints and other large joints in patients with Crohn's disease and nonspecific ulcerative colitis	33-75
Psoriatic spondyloarthritis	Lesions of the sacroiliac and spinal joints and other large joints in patients with cutaneous psoriasis	40-50
Arthritis associated with juvenile enthesitis	Arthritis of large joints in adolescent patients	76
Acute anterior uveitis	Nonseptic lesion of the anterior chamber of the eye	50

Заключение

Таким образом, носительство HLA-B27 может значительно изменять клиническую картину ГЛПС, что означает важность междисциплинарного подхода к диагностике и лечению этого заболевания. Поэтому пациенты с отягощенным эпидемиологическим анамнезом, длительной лихорадкой, поражением почек должны рассматриваться как пациенты группы риска по ГЛПС.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией  
Маршала С.Н.: подбор клинического случая, подбор и обработка визуального материала, редактирование текста  
Яровой М.Д.: написание статьи, анализ клинического случая, обзор литературы, перевод на английский язык  
Чернобровкина Т.Я.: анализ клинического случая, редактирование рукописи  
Семенякин И.В.: написание статьи, редактирование текста  
Резник Е.В.: идея, руководство, организация работы, редактирование рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication  
Marshala S.N.: case study selection, selection and processing of the visual materials, text editing  
Iarovoï M.D.: article writing, literature review, case study analysis, translation into English  
Chernobrovkina T.Ya.: clinical case analysis, manuscript editing

Semeniakin I.V.: text editing  
Reznik E.V.: article writing, text editing  
Reznik E.V. — idea, leadership, work organization, edition

Список литературы / References:

1. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К. и др. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. Медицинский Совет. 2017;(5):156-161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-156-161>.  
Morozov V.G., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. et al. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017;(5):156-161 [In Russian]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-156-161>

2. Иванов М.Ф. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом как социально значимая природно-очаговая инфекция. Международный научно-исследовательский журнал. 2023; 3(129). DOI: 10.23670/IRJ.2023.129.6.  
Ivanov M.F. Haemorrhagic fever with renal syndrome as a socially significant naturally occurring infection. International Research Journal. 3(129), Mar. 2023. (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2023.129.6.


3. Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема современности. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 419-427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.  
Borodina Zh.I., Tsarenko O.Ye., Monakhov K.M. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: the challenge of our time. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 419-427. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.

4. Noh JY, Jung J, Song JW. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Infect Chemother. 2019 Dec;51(4):405-413. doi: 10.3947/ic.2019.51.4.405. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: Infect Chemother. 2020 Jun;52(2):305-306. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.305.

5. Lupuşoru G, Lupuşoru M, Ailincăi I et al. Hanta hemorrhagic fever with renal syndrome: A pathology in whose diagnosis kidney biopsy plays a major role (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Sep;22(3):984. doi: 10.3892/etm.2021.10416.
6. Sehgal A, Mehta S, Sahay K et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023 Feb 18;15(2):561. doi: 10.3390/v15020561.
7. Cho M.R., Hwang J.Y., Park H.S. Hantaan Virus Reduces the von Willebrand Factor in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *J. Bacteriol. Virol.* 2007 Dec; 4(37): 225-230. doi: 10.4167/jbv.2007.37.4.225
8. Khaiboullina SF, Morzunov SP, St Jeor SC et al. Hantavirus Infection Suppresses Thrombospondin-1 Expression in Cultured Endothelial Cells in a Strain-Specific Manner. *Front Microbiol.* 2016 Jul 19;7:1077. doi: 10.3389/fmicb.2016.01077.
9. Outinen TK, Laine OK, Mäkelä S et al. Thrombocytopenia associates with the severity of inflammation and variables reflecting capillary leakage in Puumala Hantavirus infection, an analysis of 546 Finnish patients. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Sep;48(9):682-7. doi: 10.1080/23744235.2016.1192719.
10. Koskela S, Mäkelä S, Strandin T et al. Coagulopathy in Acute Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021 Aug 6;13(8):1553. doi: 10.3390/v13081553.
11. Plyusnin A, Hörling J, Kanerva M et al. Puumala hantavirus genome in patients with nephropathia epidemica: correlation of PCR positivity with HLA haplotype and link to viral sequences in local rodents. *J Clin Microbiol.* 1997 May;35(5):1090-6. doi: 10.1128/jcm.35.5.1090-1096.1997.
12. Evander M, Eriksson I, Pettersson L et al. Puumala hantavirus viremia diagnosed by real-time reverse transcriptase PCR using samples from patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. *J Clin Microbiol.* 2007 Aug;45(8):2491-7. doi: 10.1128/JCM.01902-06.
13. Saksida A, Duh D, Korva M et al. Dobrava virus RNA load in patients who have hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197(5):681-5. doi: 10.1086/527485.
14. Xiao R, Yang S, Koster F et al. Sin Nombre viral RNA load in patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis.* 2006 Nov 15;194(10):1403-9. doi: 10.1086/508494.
15. Международная ассоциация специалистов в области инфекций (МАСОИ). Клинические рекомендации. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://libftp.mededtech.ru/GLPS/> (Дата обращения 31.03.2025).
- International Association of Professionals in Infection Control (IAPCI). Clinical guidelines. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. 2016. [Electronic resource]. URL: <https://libftp.mededtech.ru/GLPS/> (date of the application 31.03.2025) [In Russian]
16. Parameswaran P, Lucke M. HLA-B27 Syndromes. 2025. [Electronic resource] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551523/>. (date of the application 29.03.2025)
17. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:29-48. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112110.
18. Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. *Bulletin of microbiology.* 2014 Jan;48(1):179-87. [In Turkish].
19. Korva M, Saksida A, Kunilo S et al. HLA-associated hemorrhagic fever with renal syndrome disease progression in slovenian patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Sep;18(9):1435-40. doi: 10.1128/CVI.05187-11. Epub 2011 Jul 20.
20. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scand J Immunol.* 1998 Mar;47(3):277-9. doi: 10.1046/j.1365-3083.1998.00302.x.

## Информация об авторах

**Маршала Сергей Николаевич** — руководитель центра персонализированной Медицины МЕДСИ на Мичуринском проспекте, врач-терапевт, ревматолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (Пироговский Университет), Москва, email: marshala\_2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>)

**Яровой Максим Дмитриевич**  — студент 5 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (Пироговский Университет), Москва, email: jarovojmax@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)


**Чернобровкина Татьяна Яковлевна** — к.м.н., врач высшей категории, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (Пироговский Университет), врач ультразвуковой диагностики, Москва, email: tychernobr@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3853-4792>

**Семенякин Игорь Владимирович** — д.м.н., профессор, медицинский директор АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва, e-mail: semeniakin.iv@medsigroup.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

**Резник Елена Владимировна** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский университет), Москва; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

## Information about the authors

**Sergey N. Marshala** — MD, Head of the «Medsig group» Joint Stock Company, Center for Personalized Medicine on Michurinsky Prospekt, internist, rheumatologist, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2 of the Institute of Clinical Medicine of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, email: marshala\_2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>

**Maksim D. Jarovoi**  — a 5<sup>th</sup> year student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: jarovojmax@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>

**Tatiana Ya. Chernobrovkina** — cms, Associate Professor of the department of infectious diseases and epidemiology of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, email: tychernobr@gmail.com/ ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3853-4792>

**Igor V. Semeniakin** — MD, PhD, professor, Medical Director of the "Medsig group" Joint Stock Company, e-mail: semeniakin.iv@medsigroup.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

**Reznik Elena Vladimirovna** — MD, PhD, Head of the Department of Internal disease Propedeutics № 2 of Institute of Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>



Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-383-390  
УДК 616-006.441-039.5:616.71-018.3-002-031.14-039.35  
EDN: SAPRFQ



А.В. Ягода<sup>1</sup>, П.В. Корой<sup>1</sup>, Д.П. Харченко<sup>2</sup>,  
Н.Н. Гладких<sup>1</sup>, И.П. Попова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ VEXAS-НЕГАТИВНОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЛИМФОИДНОЙ ОПУХОЛЬЮ

A.V. Yagoda<sup>1</sup>, P.V. Koroy<sup>1</sup>, D.P. Kharchenko<sup>2</sup>,  
N.N. Gladkikh<sup>1</sup>, I.P. Popova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Stavropol State Medical University, Department of Hospital Therapy, Stavropol, Russia

<sup>2</sup> — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

## Clinical Case of VEXAS-Negative Recurrent Polychondritis Associated with Lymphoid Tumor

### Резюме

Представлено наблюдение лимфоидной опухоли, скрывающейся под «маской» рецидивирующего полихондрита с высокой активностью воспалительного процесса и ограниченным ответом на лечение. Помимо поражения ушной раковины, заболевание сопровождалось не-эрозивным недеформирующим артритом, теносиновитом ахиллова сухожилия с его разрывом, эписклеритом, хондритом носа, поражением кожи в виде нейтрофильного дерматоза Свита, дилатацией восходящего отдела аорты, субклиническими признаками поражения лёгких и перикарда, а также развитием макроцитарной анемии при нормальном содержании в крови витамина B12 и фолиевой кислоты, отсутствии лабораторных проявлений аутоиммунизации. Несмотря на то, что рецидивирующий полихондрит с подобными клинико-лабораторными признаками может быть частью фенотипа недавно описанного аутовоспалительного синдрома взрослых (VEXAS), определение его генетического маркера дало отрицательный результат.

**Ключевые слова:** рецидивирующий полихондрит, синдром VEXAS, Свит-синдром, лимфома

### Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### Соответствие принципам этики

Получено письменное информированное согласие родственника пациента на публикацию описания клинического случая, результатов обследования и лечения пациента в медицинском журнале «Архивъ внутренней медицины»

Статья получена 24.03.2025 г.

Одобрена рецензентом 29.04.2025 г.

Принята к публикации 11.05.2025 г.

**Для цитирования:** Ягода А.В., Корой П.В., Харченко Д.П. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ VEXAS-НЕГАТИВНОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЛИМФОИДНОЙ ОПУХОЛЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 383-390. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-383-390. EDN: SAPRFQ

### Abstract

A clinical case of lymphoid tumor hiding under the «mask» of recurrent polychondritis with high activity of inflammatory process and limited response to treatment is presented. In addition to auricle damage, the disease was accompanied by non-erosive non-deforming arthritis, tenosynovitis of the Achilles tendon with its rupture, episcleritis, nasal chondritis, skin lesions in the form of Sweet neutrophilic dermatosis, ascending aorta dilation,



subclinical signs of lung and pericardial damage, and development of macrocytic anemia with normal blood levels of vitamin B12 and folic acid, absence of laboratory manifestations of autoimmunity. Despite the fact that recurrent polychondritis with similar clinical and laboratory signs may be part of the phenotype of recently described adult autoinflammatory syndrome (VEXAS), the determination of its genetic marker gave a negative result.

**Key words:** recurrent polychondritis, VEXAS syndrome, Sweet syndrome, lymphoma

### Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

### Conformity with the principles of ethics

The written informed consent of the patient's relative was obtained to publish the description of this clinical case, the results of the examination and treatment of the patient in the medical journal «Archive of Internal Medicine»

Article received on 24.03.2025

Reviewer approved 29.04.2025

Accepted for publication on 11.05.2025

**For citation:** Yagoda A.V., Koroy P.V., Kharchenko D.P. et al. Clinical Case of VEXAS-Negative Recurrent Polychondritis Associated with Lymphoid Tumor. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 383-390. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-383-390. EDN: SAPRFQ

AB3 — аутовоспалительное заболевание, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АСДНКаза — ДНКазная активность сыворотки при анкилозирующем спондилите, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия, МДС — миелодиспластический синдром, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РП — рецидивирующий полихондрит, РФ — ревматоидный фактор, СКВ — системная красная волчанка, СРБ — С-реактивный белок, ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ЭНМГ — электронейромиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ННВ — герпесвирус человека, HLA — человеческий лейкоцитарный антиген, MCV — средний объём одного эритроцита, SM IgG — антитела класса IgG к экстрагируемому ядерному антигену, UBA1 — убиквитин-активирующий белок, VEXAS — новое моногенное заболевание — аутовоспалительный синдром взрослых (V-вакуоли, E-убиквитин-активирующий белок E1, X-связь с X-хромосомой, A-аутовоспаление, S-соматическая мутация)

Рецидивирующий полихондрит (РП) представляет собой редко встречающееся многосистемное воспалительное заболевание хрящевой ткани неуточнённой этиологии с прогрессирующим течением. Поражаются все этнические группы. В отдельных странах частота РП составляет 4,5 случая на 1 млн жителей, а распространённость достигает 0,71 случая на 1 млн населения в течение года [1, 2]. Заболевание не связано с полом и не имеет достоверной связи с возрастом [3], характеризуется рецидивирующим воспалением и разрушением хряща, затрагивающим, в частности, ушные раковины, нос и дыхательные пути [4,5]. Могут поражаться суставы, глаз, внутреннее ухо [6], сердечные клапаны и кровеносные сосуды, включая аорту [7, 8].

Воспалительные изменения ушных раковин (болезненность, отёчность, уплотнение, фиолетово-эритематозная окраска/дряблос, бесформенное ухо «в виде цветной капусты») наблюдаются почти у всех больных, хондрит носа (поражение хрящевой перегородки с седловидной деформацией носа), а также заложенность, ринорея, носовые кровотечения — у 82 % [9]. Разнообразные глазные симптомы, обусловленные воспалением соединительнотканной оболочки глаза, встречаются у каждого второго пациента: это случаи склерита, эписклерита, негранулематозного увеита, конъюнктивита; проптоз с хемозом, периорбитальный отёк, офтальмоплегия [9, 10]. Классическое проявление артропатии у больных РП — симметричный неэрозивный, недеформирующий артрит, хотя встречаются вариации от артралгий до моноартрита или полиартрита с вовлечением больших и малых суставов,

парастеральных сочленений. Каждый четвёртый больной имеет поражение сердечно-сосудистой системы в виде аортита — расширения/аневризмы корня аорты, недостаточности аортальных клапанов, инфаркта миокарда, артериальных тромбозов — одной из наиболее частых причин смерти при РП. Поражение кожи наблюдается у 30 % больных РП: язвы на коже (и в ротовой полости), папулы, пурпура, узелки [6]. Гистологически преобладали случаи васкулита, встречались нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), панникулит без васкулита, асептический абсцесс и неспецифические изменения [7]. Следует отметить, что нейтрофильный дерматоз наблюдался при РП почти исключительно в сочетании с миелодиспластическим синдромом [7]. К наиболее тяжёлым и прогностически значимым относится вовлечение в процесс дыхательных путей с дисфонией, афонией, охриплостью голоса, симптоматикой дыхательной недостаточности, напоминающей бронхолегочную инфекцию или бронхиальную астму; локализация процесса в гортани и трахее нередко сопровождается болезненностью в области щитовидного хряща, передней стенки трахеи [6, 11].

РП нередко ассоциируется с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями: СКВ, ревматоидным артритом, серонегативными спондилитами, смешанным соединительнотканным заболеванием, болезнью Шегрена, описаны случаи сочетания с васкулитами: гранулематозом с полиангиитом, узелковым полиартериитом, аортоартериитом Такаясу, а также с болезнью Бехчета, синдромом Когана [12, 13].

Сообщалось об ассоциации РП с другими ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, миелодиспластическими синдромами, реже с лимфомой [14–16]. Так, J. Dion и соавт. [7] при обследовании 142 пациентов с РП у 18 (13 %) обнаружили сопутствующие злокачественные гематологические заболевания, среди которых преобладал миелодиспластический синдром, встречавшийся только у мужчин старших возрастных групп, имеющих в числе прочих симптомов поражение кожи — часто в виде нейтрофильного дерматоза, ассоциированного в ряде случаев с васкулитом. Более редкими гематологическими заболеваниями были 4 случая лимфомы и 2 случая миелопролиферативных процессов. Существует мнение, что РП, связанный с миелодисплазией, следует рассматривать как паранеопластический синдром [17] и его плохой прогноз отражает прогноз самой миелодисплазии [18]. Крайне редкими были случаи ассоциации РП с группой солидных опухолей: толстой и прямой кишок, поджелудочной железы, мочевого пузыря, бронхов, лёгких, молочной железы [9, 10].

К классификационным (большим) критериям РП [19] относятся: поражение ушной раковины, назальный хондрит, ларинготрахеальный хондрит; к малым критериям — поражение глаз (конъюнктивит, кератит, эписклерит, увеит), потеря слуха, вестибулярная дисфункция и серонегативный артрит. Для подтверждения диагноза достаточно 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев. С позиции клинических проявлений, эволюции заболевания и прогноза выделено 3 отдельных фенотипа (кластера): 1) гематологический, 2) респираторный, 3) лёгкий (с хорошим прогнозом) [7].

Этиология и патогенез РП неизвестны. Установлены взаимосвязи между РП и некоторыми антигенами гистосовместимости (HLA-DRB1\*16:02, DR4 и др.) [20]. Триггерная роль инфекционных агентов в развитии аутоиммунных нарушений подтверждена выявлением у больных в период высокой активности большого количества антител к коллагенам II [21], а также IX и XI типов и диффузной инфильтрации поражённых хрящей лимфоцитами (CD4+, плазматическими клетками). В крови больных при этом могут определяться антинуклеарные, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ревматоидный фактор как свидетельство иммунологической опосредованности РП.

Описанное в 2020 году новое моногенное заболевание — аутовоспалительный синдром взрослых, названный VEXAS (вакуоли, фермент E1, сцепленный с X-хромосомой, аутовоспалительный, соматический), во многом изменило взгляд на аутовоспалительную патологию в целом и возможные механизмы развития РП, в частности. Заболевание, связанное с появлением патогенных вариантов в гене убиквитин-активирующего белка (UBA1), характеризуется широким спектром системных проявлений — иммуновоспалительных и гематологических в связи с присутствием UBA1 в костномозговых клетках-предшественниках и циркулирующих миелоидных [22]. В отличие от большинства аутовоспалительных заболеваний (AB3), возникающих в результате наследственных мутаций и передающихся из поколения в поколение, синдром VEXAS

приобретается в позднем возрасте и является соматическим (не наследуемым). Пенетрантность (реализация гена в признак), связанная с мутациями в гене UBA1, очень высока. При этом возникает синдром VEXAS исключительно у взрослых (чаще мужчин) старше 50 лет с распространённостью 1:4000. Патологический вариант гена способствует замене метионина на валин, треонин или лейцин. Возникающая при этом недостаточность цитоплазматического UBA1b в гемопоэтических клетках приводит к сниженной активации убиквитина и, как следствие, к неконтролируемой активации системы врождённого иммунитета, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ .

Интерес к VEXAS в данном случае состоит в том, что рецидивирующий полихондрит может быть частью фенотипа VEXAS и этот фенотип (VEXAS-РП) имеет специфические особенности, такие как лихорадка, хондрит уха и носа, поражение кожи, легочные инфильтраты и венозный тромбоз, характеризуется частыми рецидивами и стероидной зависимостью, не свойственными идиопатическому РП [23, 24].

В недавно опубликованном (первом в России) клиническом наблюдении синдрома VEXAS [25] приведены данные о пациенте (мужчине) с наличием фебрильной лихорадки, болезненной припухлости и покраснения ушных раковин, поражения суставов, глаз, с двухростковой цитопенией (макроцитарной анемией и тромбоцитопенией), высокими уровнями СРБ, СОЭ и ферритина, но при этом с отсутствием ревматоидного и антинуклеарного факторов, антител к двуспиральной ДНК и антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и с выраженным позитивным эффектом от назначения глюкокортикостероидов. При исследовании трепанобиоптата костного мозга были выявлены изменения, характерные для миелодиспластического синдрома с увеличением клеточности костного мозга, расширением гранулоцитарного ростка, сужением эритроидного и увеличением количества мегакариоцитов с признаками дисплазии. По данным полноэкзомного секвенирования выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 3-м экзоне гена UBA1, приводящий к замене аминокислоты метионина на треонин на 83 % ридов, что указывает на соматический вариант в большинстве циркулирующих ядросодержащих клеток.

Наблюдаемый нами клинический вариант РП включал многие свойственные РП, синдрому Свита и синдрому VEXAS признаки, благодаря чему вызвал определённые сложности при их трактовке на разных этапах заболевания.

## Приводим клиническое наблюдение

Больной С., 53 лет, в начале 2021 года обратился к ревматологу поликлиники с жалобами на периодическое повышение температуры тела до 37,3–37,6°C, ломоту в теле, боли в мышцах, особенно икроножных, летучие, мигрирующие боли в суставах, иногда — в грудино-рёберных сочленениях справа, головную боль,

а также общую слабость, повышенную утомляемость, потливость, снижение веса, покраснение глаз, на периодически возникающую боль и припухлость в области ахилловых сухожилий.

Примерно 10 лет назад впервые появились эпизодические боли в мелких суставах кистей и стоп, в голеностопных и лучезапястных суставах. В течение 2020 года проходил лечение по поводу хронического рецидивирующего эписклерита обоих глаз.

С начала марта 2021 г. стали беспокоить почти постоянные боли в стопах (подошвенная область, ахилловы сухожилия), в лучезапястных суставах, крестцово-подвздошных сочленениях, гиперемия глаз, головные боли, субфебрилитет; появились боль, припухлость и покраснение правой ушной раковины. Похудел на 4 кг. Из перенесенных заболеваний отмечает краснуху, паротит в детстве. Страдает мочекаменной болезнью (множественные конкременты в чашечно-лоханочной системе обеих почек), остеохондрозом, открытоугольной глаукомой обоих глаз. COVID-19 не переносил, но вакцинирован в декабре 2020 и январе 2021 года (за 1,5–2 месяца до расширения спектра симптоматики и увеличения тяжести симптомов).

При осмотре больной достаточного питания (ИМТ=25), определяется инъекция сосудов склер, утолщение носовой перегородки. Кожа правой ушной раковины застойно гиперемирована, горячая на ощупь, болезненная при пальпации. Левый голеностопный сустав увеличен в объёме, движения в нём ограничены, пальпация слегка болезненная. Определяются энтезопатия, ахиллодния, талалгия. ФН 0-1. На обеих нижних конечностях в области голени имеются варикозно расширенные подкожные вены без признаков воспаления и трофических нарушений. Места крепления хрящей рёбер к грудице справа болезненны (синдром Титце).

В анализах крови: повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) — 147 мг/л (норма до 5 мг/л), СОЭ (80 мм/ч), ЦИК (289 у.е., норма 0–120 у.е.). Уровень АЦЦП, ANCA IgG, антител к SM IgG, антител к нативной и двуспиральной ДНК, антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, АСДНказы в пределах нормы; HLA B51 и B27 отрицательны. Выявлен (методом МРТ) артроз обоих тазобедренных суставов 1 ст., умеренный илеосакральный артроз. При ПЭТ/КТ определён очаг гиперфиксации в Th3 позвонке. Обследован гематологом, фтизиатром. Диагностирован рецидивирующий полихондрит и в мае 2021 г. начато лечение: метипред + сульфасалазин, капли в глаз (тобрадекс). Самочувствие улучшилось незначительно, сохранялись боли в икроножных мышцах, ломота в теле, потливость, гипертермия, соответствующая высокому субфебрилитету, оставались повышенными уровни СРБ и СОЭ.

Летом 2021 и в начале 2022 года — дважды обследован в Главном клиническом госпитале МВД России.

Во время первой госпитализации в анализах крови определялась анемия и макроцитоз (Hb 106 г/л, MCV 102 фл) при нормальном содержании фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub>, гипертромбоцитоз (498×10<sup>9</sup>/л), повышенный уровень сывороточного калия и ферритина,

высокий СРБ — 85,1 мг/л (норма до 3 мг/л), нормальное содержание ревматоидного фактора (РФ). При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено небольшое расширение восходящего отдела аорты (до 3,8 см). Методом остеосцинтиграфии установлено симметричное поражение ключично-акромиальных и межберцовых суставов, поражение правого локтевого, левого лучезапястного и пястно-фаланговых суставов левой кисти, поражение мелких суставов кистей со склонностью к симметрии. При УЗИ в подмышечных областях с обеих сторон обнаружены лимфоузлы размером от 2,4×0,8 до 3,0×0,86 см, в паховых областях — до 2,4×0,6 см. По результатам электронейромиографии (ЭНМГ) — признаки умеренно выраженного нарушения проведения возбуждения по сенсорным волокнам малоберцового нерва на левой нижней конечности (аксональная сенсорная невропатия). Помимо открытоугольной глаукомы диагностирован хронический эписклерит обоих глаз. Проводилось лечение метипредом (пульс-терапия с последующим назначением перорально 20 мг/сут) и базисная терапия метотрексатом 20 мг 1 раз в неделю, которое осложнилось рецидивирующим герпесом; одновременно в области правого плеча появился небольшой округлой формы участок гиперемии кожи без зуда. Учитывая верифицированный диагноз РП, неэффективность амбулаторной терапии и высокую клинико-лабораторную активность, инициирована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) тоцилизумабом в дозе 560 мг в/в 1 раз в месяц, проведен плазмаферез № 3. На фоне лечения исчезли боли в мышцах и суставах, гиперемия и отёчность ушной раковины, уменьшилась глазная симптоматика. Показатель СРБ снизился с 85,1 до 16,8 мг/л, нормализовалась СОЭ, стал выше уровень гемоглобина. Было рекомендовано продолжить лечение метипредом внутрь (20 мг/сут) и метотрексатом внутримышечно 20 мг 1 раз в неделю.

В декабре 2021 г. (перед второй госпитализацией в госпиталь МВД) в анализе крови определялись: анемия (эр. 3,75×10<sup>12</sup>/л, Hb 106 г/л, Ht 34,6%), умеренная лейкопения (3,8×10<sup>9</sup>/л), относительные гранулоцитопения (45,8%) и лимфоцитоз (43%). MCV=99,8 фл.

При повторной госпитализации констатировано значительное снижение активности основного заболевания: отсутствие анемии, нормализация уровня СРБ (0,334–0,185 мг/л), уменьшение (вплоть до исчезновения) неврологической и офтальмологической симптоматики. Больному введено 480 мг тоцилизумаба, сохранён приём 4 мг метипреда внутрь, назначен микофенолата мофетил 50 мг 2 раза в день для длительного приёма.

Итоговый диагноз: рецидивирующий полихондрит, активность 3 (перихондрит правой ушной раковины; хронический эписклерит обоих глаз; миалгии икроножных мышц; периферический неэрозивный артрит левого голеностопного сустава, суставов стопы; аксональная сенсорная невропатия малоберцового нерва на левой нижней конечности; периферическая лимфаденопатия; субфебрилитет; анемия лёгкой степени; тромбоцитоз).





**Рисунок.** Больной С. Нейтрофильный дерматоз Свита  
**Drawing.** Patient S. Sweet neutrophilic dermatosis

В начале 2022 г. (на фоне лечения тоцилизумабом, метипредом и микофенолата мофетилом): MCV=100,6, нормальный уровень СРБ (3,3 мг/л), антинуклеарный фактор повышен: 1:320 (норма <1:160). Впервые диагностирован (проф. Карпов В.П.) хондроперихондрит четырехугольного хряща носовой перегородки.

В середине апреля 2022 г. появились высыпания на коже верхней половины туловища, шеи, волосистой части головы в виде отёчных и эритематозных папул, бляшек (рис.). Выполнена биопсия; микроскопически: участки кожи с очаговой атрофией эпидермиса и очаговым умеренным гиперкератозом. В дерме выражены отёк и разволокнение: вокруг сосудов, придатков кожи, а также между коллагеновыми волокнами выявляется значительная воспалительная инфильтрация из сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Гистологическая картина соответствует нейтрофильному дерматозу Свита (проф. Чуков С.З.).

В апреле 2022 г. методом МСКТ выявлена парааортальная лимфаденопатия. При ЭхоКГ обнаружены гипертрофия миокарда базального отдела межжелудочковой перегородки, начальная степень легочной гипертензии, краевое уплотнение правого полулуния аортального клапана, дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела, утолщение висцерального листка перикарда за счёт наслоения фибрина. Была проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами (без эффекта). Инициировано лечение аликсабаном 5 мг, затем (в июне 2022 г.) терапия

абатацептом 750 мг 1 раз в 2 недели в течение 3 месяцев: также без особого эффекта.

Появились боль, отек, подкожная гематома в области правого ахиллова сухожилия с УЗ-картиной полного внутрисвязного разрыва центральной порции волокон сухожилия с ретракцией дистального конца, выпотом в полости влагалища сухожилия (теносиновит ахиллова сухожилия).

Пересмотр гистопрепарата кожи (09.06.2022). Выявленные изменения не противоречат диагнозу нейтрофильного дерматоза Свита. Однако нельзя исключить многоформную экссудативную эритему. В связи с появлением новых высыпаний на коже верхних и нижних конечностей консультирован дерматологом: с учетом сопровождения высыпаний артралгиями, общим недомоганием не исключён паранеопластический генез.

В июне 2022 г. в НИИ ревматологии проведено генетическое обследование на наличие синдрома VEXAS. Выполнено экзомное секвенирование, при котором патогенные, вероятно патогенные и варианты неопределённого клинического значения в геноме UBA1 не выявлены.

ПЭТ-КТ в августе 2022 г. (НМИЦ им. В.А. Алмазова). Картина активного лимфопролиферативного заболевания с поражением шейных, внутригрудных, подмышечных, внутрибрюшных и забрюшинных, тазовых, паховых лимфоузлов; очаги уплотнения легочной ткани в S2 и в S10 правого лёгкого могут соответствовать проявлению основного заболевания.



При гистологическом исследовании пахового лимфоузла: обычное строение узла утрачено, имеет место опухоль, представленная лимфоидными клетками несколько крупнее малого лимфоцита. Структура и иммунофенотип опухоли в наибольшей степени соответствуют хроническому лимфоцитарному лейкозу/лимфоме из малых лимфоцитов.

**Основной диагноз:** Лимфома из малых лимфоцитов/ХЛЛ, IVB ст. с поражением шейных, подмышечных, интраабдоминальных, внутритазовых, паховых лимфоузлов, правого лёгкого.

**Осложнение:** Анемия 1 ст.

**Сопутствующий диагноз:** Рецидивирующий полихондрит с поражением органа слуха (перихондрит ушных раковин), органа зрения (эписклерит), опорно-двигательного аппарата (артриты, артралгии, теносиновиты), кожи (нейтрофильный дерматоз Свита/многоформная экссудативная эритема), восходящей аорты (дилатация), лёгких (очаги уплотнения), ассоциированный с лимфопролиферативным заболеванием, активность высокая.

Нарастание активности перихондрита вынудило увеличить дозу метипреда до 32 мг/сут с умеренным положительным эффектом. Назначена специфическая иммунотерапия ритуксимабом, таргетная терапия венетоклаксом (ramp-up), сопроводительная терапия с целью иммуносупрессии метипредом и превентивная противовирусная ацикловиром.

В дальнейшем заболевание прогрессировало. Произошла трансформация лимфомы из малых лимфоцитов/ХЛЛ в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому CD5+, non-GCB вариант, bulky, IIB (Ann Arbor) с рефрактерно-рецидивирующим течением. Развился гипопластический вариант миелодиспластического синдрома. Несмотря на терапию глюкокортикоидными, венетоклаксом, ритуксимабом, глофитабамом, 5-азациитидином с целью коррекции МДС, трансфузиями компонентов крови, применение полихимиотерапии, попытку коррекции Т-клеток донорскими (гаплосовместимыми) лимфоцитами, развились осложнения в виде тромбоза, стероид-индуцированной миопатии, белково-энергетической недостаточности и в августе 2024 года больной умер.

## Обсуждение

Ревматическая манифестация злокачественных опухолей, как и развитие опухолевого процесса у больных с ревматическими заболеваниями — одна из интереснейших страниц внутренней патологии. В основе взаимосвязи лежит одновременно онкогенный и ревматогенный потенциалы различных групп вирусов (В, С, ВЭБ, цитомегаловируса, HHV-8 и др.), химических (в том числе лекарственных) факторов и аутоантигенов (онкопротеинов, туморсупрессорных, пролиферативных антигенов) как триггеров образования антител с активацией аутоиммунных механизмов у больных с новообразованиями, особенно гематологическими. При этом опухоль либо предшествует ревматическому заболеванию (истинная паранеоплазия), либо

развивается вторично по отношению к нему (РЗ как фактор риска онкопатологии) [26].

У больного С. прослежена отчётливая временная связь между манифестацией болезни и вакцинацией против вируса SARS-CoV-2, хотя некоторые суставные и даже глазные симптомы присутствовали у него ранее, в течение нескольких лет.

Диагноз РП больному был поставлен в кратчайшие сроки с учётом присутствия одного большого (поражение правой ушной раковины) и двух малых признаков — эписклерита и неэрозивного, недеформирующего артрита (с поражением суставов кисти, стопы, крестцово-подвздошных и грудинно-рёберных сочленений), к которым в более поздние сроки присоединились хондрит носа, теносиновит ахиллова сухожилия (с внутрисуставным разрывом волокон), был выявлен аортит (расширение корня аорты). Последние два вида поражения не входят в число диагностических критериев, но их присутствие (в том числе впервые описанный при РП теносиновит) является хорошим подспорьем для диагностики, а аортит — ещё и свидетельством «висцерализации» процесса. Наблюдались у больного С. редкий (3 %) вариант поражения сердца в виде перикардита (отложение фибрина на висцеральном листке) и периферическая невропатия, выявляемая ранее не более, чем в 4 % случаев РП [7]. Были также выявлены очаги уплотнения легочной ткани.

На начальном этапе болезни особых сомнений в диагнозе не было, хотя наблюдаемая при РП выраженная системность патологии, сочетанная с высокой активностью и ограниченным ответом на терапию метипредом и метотрексатом вызывала некоторые вопросы. Обращало на себя внимание (в том числе в плане дифференциального диагноза) отсутствие у С. лабораторных признаков аутоиммунной патологии, с которыми РП мог бы быть ассоциирован (АНЦА, АЦЦП, ревматоидный фактор, антитела к ДНК, к SM IgG, антинуклеарные антитела и др.), иногда позволяющее отнести рецидивирующий полихондрит к группе аутовоспалительных заболеваний (нередко генетически обусловленных), хотя двукратное увеличение уровня ЦИК (289 у.е. при норме 0–120 у.е.) и однократно выявленное небольшое повышение титра антинуклеарного фактора (1:320) не позволяли высказаться на этот счёт убедительно.

Переломным моментом в диагностическом поиске было появление к концу первого года болезни кожных проявлений в виде нейтрофильного дерматоза Свита, представляющего собой воспалительную неинфекционную кожную реакцию с преобладанием в дерме нейтрофильного инфильтрата, обычно возникающего в ответ на опухоль, лекарство, иммунные болезни, саркоидоз, болезнь Бехчета и др. Как известно, Свит-синдром, ассоциированный со злокачественными новообразованиями (чаще гематологическими, преимущественно миелоидными), составляет значительную часть (до 85 %) случаев патологии [27, 28]. Наличие же кожных проявлений (синдрома Свита и других) рассматривается как один из наиболее распространённых признаков, встречающихся в 90 % случаев синдрома VEXAS [29].

В эти же сроки у больного при МСКТ была выявлена парааортальная лимфаденопатия, хотя ещё 8 месяцев назад (примерно через 5 месяцев после манифестации РП) подмышечные и паховые узлы размером до 3,0×0,86 при ультразвуковом исследовании были выявлены у С. в одном из стационаров.

Требовало обсуждения наличие у пациента макроцитарной анемии при нормальных значениях фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в крови. Следует отметить, что этот гематологический феномен обнаруживался у большинства больных с синдромом VEXAS [30], приводя в трети случаев к необходимости повторных гемотрансфузий [31]. Макроцитарная анемия периодически сопровождалась у С. лейкопенией (нейтропенией) — фактически двухростковой цитопенией, возможно, как предвестник миелодиспластического синдрома, который наблюдается в среднем у половины больных с синдромом VEXAS [30, 32] и который развился на финальном отрезке болезни на фоне проводимой цитостатической терапии. Учитывая эти данные, в июне 2022 года было проведено генетическое исследование на наличие синдрома VEXAS, показавшее отрицательный результат.

## Заключение

При сопоставлении клинических и лабораторных данных больного С. с VEXAS-негативным паранеопластическим РП и результатов, полученных М.-У. Khitri et al. [33] на популяции 55 больных с VEXAS-РП, мы констатировали присутствие в обоих случаях таких клинических признаков, как гипертермия, поражение кожи, глаз, сердца (аорты), легких, ассоциация с МДС, низкая эффективность лечения и плохой прогноз, из чего следует, что, во-первых, сочетание высокоактивного РП с широким спектром клинических проявлений, включая синдром Свита, может характеризоваться тяжёлым, прогрессирующим течением полихондрита независимо от присутствия VEXAS, и, во-вторых, случаи РП с VEXAS-негативностью, демонстрирующие высокую активность, широкий спектр клинических проявлений (в том числе висцеральных) при отсутствии лабораторных признаков аутоиммунизации должны рассматриваться как прогностически неблагоприятный (возможно, гематологический) его вариант.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Ягода А.В.:** разработка дизайна публикации, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования

**Корой П.В.:** анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи

**Харченко Д.П.:** ведение пациента, сбор анамнеза, коррекция рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Гладких Н.Н.:** анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи

**Попова И.П.:** ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

**Yagoda A.V.:** publication design, article writing, review of research publications, case management

**Koroy P.V.:** data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

**Kharchenko D.P.:** case management, history taking, manuscript correction, review of publications on the topic of the article

**Gladkikh N.N.:** data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

**Popova I.P.:** case management, review of publications on the topic of the article

### Список литературы/References:

1. Mathew S.D., Battafarano D.F., Morris M.J. Relapsing polychondritis in the Department of Defense population and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2012;42(1):70-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.12.007
2. Hazra N., Dregan A., Charlton J. et al. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2181-2187. doi: 10.1093/rheumatology/kev240
3. Mathian A., Miyara M., Cohen-Aubart F. Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2016;30(2):316-333. doi: 10.1016/j.berh.2016.08/001
4. Денисов Л.Н., Виноградова И.Б., Бахтина Л.А. Рецидивирующий полихондрит: обзор литературы и описание клинического случая. *Современная ревматология*. 2023;17(1):83-88. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-83-88  
Denisov L.N., Vinogradova I.B., Bakhtina L.A. Recurrent polychondritis: a review of the literature and a clinical case description. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):83-88 [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-83-88
5. Shimizu J., Yamano Y., Yudoh K., Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis: comment on the article by Dion et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):148-149. doi: 10.1002/art.40330.
6. Puechal X., Terrier B., Mouthon L. et al. Relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):118-124. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.001
7. Dion J., Costedoat-Chalumeau N., Sène D. et al. Relapsing polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2992-3001. doi: 10.1002/art.39790
8. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Эндокард и клапаны сердца при системных ревматических болезнях. *Ставрополь*. 2021; 384 с. Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Endocardium and heart valves in systemic rheumatic diseases. *Stavropol*. 2021; 384 p. [In Russian].
9. Buckner J.H., Wu J.J., Reife R.A. et al. Autoreactivity against matrilin-1 in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):939-943. doi: 10.1002/1529-0131(200004)43:4<939::AID-ANR28>3.0.CO;2-Z
10. Cynthia M. Magro, Molly Dyrsen. Angiocentric lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol.* 2008;2(2):116-130. doi: 10.1007/s12105-008-0049-2
11. Suyama Y., Ishimoto S.-I., Hagiwara K. Clinical images: arytenoid chondritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1193. doi: 10.1002/art.40088

12. McAdam L.P., O'Hanlan M.A., Bluestone R., Pearson C.M. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55(3):193-215. PMID:775252
13. Черняк В.И., Савельев А.И., Погромов А.П. и др. Рецидивирующий полихондрит. Клиническая медицина. 2014;86(11):22-28. Chernyak V.I., Savel'ev A.I., Pogromov A.P. et al. Relapsing polychondritis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014;86(11):22-28 [In Russian].
14. Hebbard M., Brouillard M., Wattel E. et al. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: further evidence. *Leukemia*. 1995;9(4):731-733. PMID: 7723411
15. Yanagi T., Matsumura T., Kamekura R. et al. Relapsing polychondritis and malignant lymphoma: is polychondritis paraneoplastic? *Arch. Dermatol.* 2007;143(1):89-90. doi: 10.1001/archderm.143.1.89
16. Horváth A., Páll N., Molnár K. et al. A nationwide study of the epidemiology of relapsing polychondritis. *Clin. Epidemiol.* 2016;8:211-230. doi: 10.2147/CLEP.S91439
17. Cohen P.R. Paraneoplastic relapsing polychondritis. *Arch. Dermatol.* 2007;143(7):949-950. doi: 10.1001/archderm.143.7.949
18. Mekinian A., Grignano E., Braun T. et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):291-300. doi: 10.1093/rheumatology/kev294
19. Michet C.J., McKenna C.H., Luthra H.S., O'Fallon W.M. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann. Intern. Med.* 1986;104(1):74-78. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74
20. Terao C., Yoshifuji H., Yamano Y. et al. Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1686-1692. doi: 10.1093/rheumatology/kew233
21. Foidart J.M., Abe S., Martin G.R. et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N. Engl. J. Med.* 1978;229(22):1203-1207. doi: 10.1056/NEJM197811302992202
22. Beck D.B., Ferrada M.A., Sikora K.A. et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
23. Ferrada M.A., Sikora K.A., Luo Y. et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1886-1895. doi: 10.1002/art.41743
24. Tsuchida N., Kunishita Y., Uchiyama Y. et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(8):1057-1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220089
25. Чальцев Б.Д., Торгашина А.В., Лила А.М. и др. Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях. Современная ревматология. 2023;17(6):92-101. doi: 10.14412/1996-702-2023-6-92-101  
Chaltsev B.D., Torgashina A.V., Lila A.M. et al. VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):92-101 [In Russian]. doi: 10.14412/1996-702-2023-6-92-101
26. Гусева Н.Г. Проблема ассоциации ревматологических и онкологических заболеваний (патогенетические и клинические аспекты). Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):60-67.  
Guseva N.G. Problem of rheumatic and oncological diseases association (pathogenetic and clinical aspects). *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):60-67 [In Russian].
27. Marcoval J., Martin-Callizo C., Valenti-Medina F. et al. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016;41(7):741-746. doi: 10.1111/ced.12899
28. Gurnari C., Mannion P., Pandit I. et al. UBA1 screening in Sweet syndrome with hematological neoplasms reveals a novel association between VEXAS and chronic myelomonocytic leukemia. *Hemasphere*. 2022;6(10):e775. doi: 10.1097/HS9.0000000000000775
29. Sterling D., Duncan M.E., Philippidou M. et al. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023;89(6):1209-1214. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.042
30. Obiorah I.E., Patel B.A., Groarke E.M., et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv.* 2021;5(16):3203-3215. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004976
31. Ferrada M.A., Savic S., Cardona D.O. et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood*. 2022;140(13):1496-1506. doi: 10.1182/blood.2022016985
32. Temple M., Kosmider O. VEXAS syndrome: a novelty in MDS landscape. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1590. doi: 10.3390/diagnostics12071590
33. Khitri M.-Y., Guedon A.F., Georgin-Lavialle S. et al. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polychondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open*. 2022;8:e002255. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002255

### Информация об авторах

**Ягода Александр Валентинович** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

**Корой Павел Владимирович** — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

**Харченко Дина Петровна** — заведующая ревматологическим отделением ГБУЗ СК СККБ, Ставрополь

**Гладких Наталья Николаевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

**Попова Инна Петровна** — врач терапевтического отделения ГБУЗ СК СККБ, Ставрополь

### Information about the authors

**Alexander V. Yagoda** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

**Pavel V. Koroy** — MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

**Dina P. Kharchenko** — Head of the Rheumatology Department of Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

**Natalia N. Gladkikh** — MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

**Inna P. Popova** — Doctor of the Therapeutic Department of Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-391-400  
УДК [616.132.2-007.253-06:616.127-005.8]-055.2  
EDN: TDHNEE



Н.Г. Потешкина<sup>1,2</sup>, Д.В. Фетцер<sup>2</sup>, В.В. Варясин<sup>2</sup>,  
Е.А. Ковалевская<sup>1,2</sup>, М.Ю. Маслова<sup>1,2</sup>, А.А. Карасёв<sup>1,2</sup>,  
Э.В. Маркарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>— ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ ВЕТВЕЙ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ

N.G. Poteshkina<sup>1,2</sup>, D.V. Fetzer<sup>2</sup>, V.V. Varyasin<sup>2</sup>, E.A. Kovalevskaya<sup>1,2</sup>,  
M.Yu. Maslova<sup>1,2</sup>, A.A. Karasev<sup>1,2</sup>, E.V. Markarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

<sup>2</sup>— Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

## Clinical Case of Spontaneous Dissection of Branches of The Left Coronary Artery in A Young Woman

### Резюме

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) — редкая, но потенциально опасная причина острого коронарного синдрома, особенно у молодых женщин без традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Этиологические факторы включают фибромышечную дисплазию, наследственные артериопатии, системные воспалительные заболевания и гормональные изменения. Несмотря на прогресс в диагностике, лечение СДКА остается сложной задачей ввиду высокой вариабельности клинических проявлений и отсутствия единого стандарта терапии. Представлен случай молодой пациентки, госпитализированной с клиникой инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, возникшего на фоне интенсивной физической нагрузки. При проведении коронароангиографии (КАГ) выявлена спонтанная диссекция ветвей левой коронарной артерии. В ходе КАГ отмечено прогрессирование диссекции, потребовавшее повторного стентирования и использования механической поддержки кровообращения (ВА-ЭКМО, ВАБК). Несмотря на проводимое лечение, у пациентки сохранялась нестабильная гемодинамика, прогрессирование полиорганной недостаточности, что привело к летальному исходу.

По данным гистологического исследования не исключена дисплазия соединительной ткани, что могло быть предрасполагающим фактором развития диссекции коронарных артерий. Клинические рекомендации предполагают консервативное ведение стабильных пациентов, однако при наличии осложнений, таких как кардиогенный шок, показано проведение реваскуляризации. В данном случае инвазивная тактика не повлияла на прогноз.

Приведенный случай демонстрирует сложность диагностики и ведения пациентов с СДКА. Необходимы дальнейшие исследования для разработки оптимальных стратегий лечения и выявления генетических маркеров, предрасполагающих к развитию данной патологии.

**Ключевые слова:** спонтанная диссекция коронарных артерий, острый коронарный синдром, фибромышечная дисплазия, экстракорпоральная мембранная оксигенация

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента

Статья получена 04.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 15.03.2025 г.

Принята к публикации 14.04.2025 г.

**Для цитирования:** Потешкина Н.Г., Фетцер Д.В., Варясин В.В. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ ВЕТВЕЙ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 391-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-391-400. EDN: TDHNEE



## Abstract

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a rare but potentially dangerous cause of acute coronary syndrome, especially in young women without traditional risk factors for cardiovascular diseases. Etiological factors include fibromuscular dysplasia, hereditary arteriopathies, systemic inflammatory diseases, and hormonal changes. Despite the progress in diagnosis, the treatment of DMCA remains a difficult task due to the high variability of clinical manifestations and the lack of a single standard of therapy. The case of a young patient hospitalized with a ST-segment elevation myocardial infarction clinic, which occurred against the background of intense physical exertion, is presented. Coronary angiography (CAG) revealed spontaneous dissection of the branches of the left coronary artery. The progression of dissection was noted during CAH, which required repeated stenting and the use of mechanical circulatory support (VA-ECMO, IABC). Despite the treatment, the patient maintained unstable hemodynamics and the progression of multiple organ dysfunction, which led to death. Histological examination revealed connective tissue dysplasia cannot be excluded, which could be a predisposing factor for the development of coronary artery dissection. Clinical recommendations suggest conservative management of stable patients, however, revascularization is indicated in the presence of complications such as cardiogenic shock. In this case, the invasive tactics did not affect the prognosis.

The above case demonstrates the complexity of diagnosis and management of patients with SDCA. Further research is needed to develop optimal treatment strategies and identify genetic markers predisposing to the development of this pathology.

**Key words:** spontaneous coronary artery dissection, acute coronary syndrome, fibromuscular dysplasia, extracorporeal membrane oxygenation

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

Informed consent is not required due to the impossibility of identifying the patient

Article received on 04.02.2025

Reviewer approved 15.03.2025

Accepted for publication on 14.04.2025

**For citation:** Poteshkina N.G., Fetzer D.V., Varyasin V.V. et al. Clinical Case of Spontaneous Dissection of Branches of The Left Coronary Artery in A Young Woman. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 391-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-391-400. EDN: TDHNEE

IgA — иммуноглобулин A, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M, TAPSE — систолическое смещение кольца трикуспидального клапана, TIMI — шкала оценки кровотока TIMI, VTI LVOT — интеграл скорости по времени в выносящем тракте левого желудочка, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АНФ — антинуклеарный фактор, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АТ — анти-тела, ВА-ЭКМО — веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, ДВС-синдром — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ДВ — диагональная ветвь, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острая почечная недостаточность, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПКА — правая коронарная артерия, Ca<sup>2+</sup> — ионизированный кальций, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СРБ — С-реактивный белок, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭВЛ — электроимпульсная терапия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХО-КГ — эхокардиография, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ЗПТ — заместительная почечная терапия.

## Введение

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) — нетравматичное, неятрогенное и неатеросклеротическое расслоение стенки коронарной артерии вследствие интрамурального кровоизлияния, вызванного разрывом интимы или спонтанным кровотечением из vasa vasorum, приводящее к обструкции кровотока отслоенным эндотелием и развитию острого коронарного синдрома [1].

Чаще всего СДКА развивается у молодых женщин с низким сердечно-сосудистым риском. Нет достоверных данных о распространенности СДКА ввиду отсутствия четкого протокола диагностики и вариабельности клинических проявлений. Считается, что на долю СДКА приходится 1–4% всех инфарктов миокарда и 35% инфарктов миокарда у женщин до 50 лет. Соотношение женщины: мужчины примерно 90:10, при этом, в некоторых когортах наблюдений, отмечается приблизительно 60:40 [2–4].

СДКА многофакторное заболевание. Среди причин развития СДКА чаще встречается фибромышечная

дисплазия — 25–86% [5], наследственные артериопатии и болезни соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца, синдром Элерса-Данлоса, дефицит α1-антитрипсина, поликистозная болезнь почек) наблюдаются у 1,2–3% [6], системные воспалительные заболевания >1–8,9% [7], прием гормональных препаратов может быть причиной диссекции в 10,7–12,6% [8], беременность, как провоцирующий фактор в 2–8% [9]. Потенциальными триггерами в молодом возрасте на фоне изменения гормонального фона считаются крайне тяжелые физические нагрузки, сильное эмоциональное перенапряжение, прием симпатомиметиков, роды и экстенсивные маневры по типу пробы Вальсальвы [3].

Считается, что СДКА обычно проявляется как острый коронарный синдром (ОКС). Тем не менее, данные последних лет показывают, что СДКА может также проявляться кардиогенным шоком, желудочковой аритмией и остановкой сердца [10]. Инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST отмечается у 26–87% пациентов с СДКА, без элевации — у 13–69%. Кардиогенный шок встречается у 2–5% пациентов, желудочковые

аритмии или внезапная кардиальная смерть развиваются у 3-11 % пациентов [10].

Представлен клинический случай развития инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST в результате спонтанной диссекции ветви левой коронарной артерии у молодой пациентки.

## Клинический случай

Пациентка К. 34 года госпитализирована в отделение кардиореанимации городской клинической больницы № 52 департамента здравоохранения города Москвы (ГКБ № 52 ДЗМ) с направительным диагнозом: острый коронарный синдром.

При поступлении жалобы на длительные интенсивные боли давящего характера за грудиной, возникшие на фоне интенсивной физической нагрузки (плавание в бассейне), непроходящие в покое. Из анамнеза: ранее возникали подобные кратковременные боли, которые купировались самостоятельно. Последние несколько месяцев пациентку беспокоила одышка при нагрузке, однако обследования не проводилось. Анамнез жизни: наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена, коморбидной патологии нет, вредных привычек не имела.

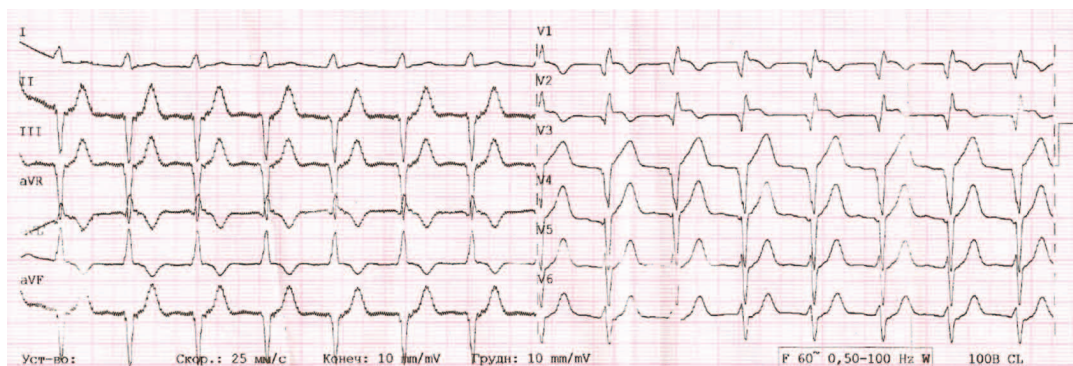
На электрокардиограмме (ЭКГ) ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в минуту, регресс зубца R в отведениях II, III, aVF, V1–V4, элевация сегмента ST максимально до 2 мм в отведениях V1–V4, в отведениях aVR, aVL, V1, V2 — отрицательный зубец T (рисунок 1).

Пациентка нормостенического телосложения, рост 170 см, масса тела 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) 23,8 кг/кв.м. При осмотре сознание ясное, кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности, отеков нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в мин. SpO<sub>2</sub> 98 % на атмосферном воздухе. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Ритм правильный, физиологическая акцентуация тонов сохранена, шумов нет, ЧСС 75 уд/мин, артериальное давление (АД) 125/75 мм рт. ст. на левой руке, 120/75 мм рт. ст. на правой руке. По остальным органам и системам без особенностей. Беременность исключена.

Лабораторные данные представлены в таблице № 1: повышение уровня тропонина I в 2 раза от верхней границы нормы, тромбоцитоз, лейкоцитоз, электролитные нарушения, гипергликемия, цитолиз.

На основании клинической картины, ЭКГ и повышения уровня тропонина установлен диагноз: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) переднеперегородочной локализации с распространением на верхушку и нижнюю стенку левого желудочка (ЛЖ).

Пациентке экстренно выполнена коронарография (КАГ) (рисунок 2 а, б, в, г, д, е, ж, з). Левый тип кровоснабжения миокарда. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) без стенотического поражения. Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) — в проксимальном сегменте стеноз 80-85 % (рисунок 2а) с гладкими контурами более 20 мм длиной. 1-я диагональная ветвь (ДВ-1) — острая протяженная субокклюзия от устья с переходом на проксимальный-средний сегмент ДВ, кровоток TIMI 0-1. Диагностирована спонтанная диссекция ДВ с переходом внутрисосудистой гематомы с ДВ на проксимальный сегмент ПМЖА. Огибающая артерия (ОА) и правая коронарная артерия (ПКА) (рисунок 2б) без стенотического поражения. В процессе чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в бассейне инфаркт-связанной ПМЖА-ДВ отмечена диссекция интимы проксимального сегмента ПМЖА с переходом на ствол ЛКА (рисунок 2в). В зоне диссекции выполнена имплантация стента с лекарственным покрытием (СЛП). На контрольной КАГ отмечена окклюзия устья ОА (рисунок 2г). Проведена реканализация, дилатация и имплантация СЛП от устья до среднего сегмента ОА (рисунок 2д). Ввиду феномена «no-reflow» проведена инфузия блокатора 2b/3a рецепторов интегрилина. На фоне введения наблюдалось восстановление кровотока по ОА. При проведении контрольной КАГ в стволе ЛКА по проксимальному краю ранее имплантированного стента отмечена диссекция интимы, потребовавшая имплантации СЛП от устья с перекрытием проксимального края ранее имплантированного стента. При очередном контроле просвет ЛКА восстановлен, однако диагностированы диссекция интимы в среднем сегменте ПМЖА и в устье ЗМЖВ ОА, приведшая к её окклюзии (рисунок 2е). В среднюю треть ПМЖА имплантирован СЛП (рисунок 2ж). При контроле по проксимальному краю стента отмечена диссекция интимы, ввиду чего имплантирован СЛП с формированием зоны перехлеста с ранее имплантированными стентами. Попытки реканализации ДВ безуспешны. Выполнена реканализация и ангиопластика ЗМЖВ ОА, но ввиду металлизации ствола ЛКА, ОА и острого угла отхождения ОА имплантировать стент не представлялось возможным.



**Рисунок 1.**  
Электрокардиограмма (ЭКГ) пациентки К. на догоспитальном этапе

**Figure 1.**  
Electrocardiogram (ECG) of patient K. at the pre-hospital stage



Таблица 1. Лабораторные данные пациентки К.

Показатель	Результат	Норма
Na+, ммоль/л	133 ↓	135-146
K+, ммоль/л	2,7 ↓	3,3-5,5
Ca2+, ммоль/л	1,03 ↓	1,13-1,23
Глюкоза, ммоль/л	8,5 ↑	3,9-6,4
pH	7,300 ↓	7,320-7,420
Гемоглобин, г/л	127,0	120-140
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	370,0 ↑	180-320
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,8 ↑	4,0-9,0
Тропонин I (кол), нг/мл	43 ↑	<23
D-димер	54,00	<230
АЛТ, ЕД/л	47 ↑	0,0-38,0
АСТ, ЕД/л	339,9 ↑	0,0-38,0
СРБ, мг/л	21,2 ↑	0,00-6,00
Общий холестерин ммоль/л	4,1	0-5,3
Триглицериды, ммоль/л	0,84	0,68-1,9
ЛПНП, ммоль/л	1,94	0-3,38
ЛПВП, ммоль/л	1,5	0,78-1,55
ХГЧ, ГЭ/мл	<1,00	0-2,5

Примечание: Na<sup>+</sup> — натрий, K<sup>+</sup> — калий, Ca<sup>2+</sup> — ионизированный кальций, pH — кислотно-щелочной баланс крови, Тропонин I (кол) — тропонин I количественный, D-димер — продукт деградации фибрина, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаргатаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок, Общий холестерин — общий холестерин, Триглицериды — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.

Table 1. Laboratory data of patient K.

Parameters	Results	References
Na+, mmol/l	133 ↓	135-146
K+, mmol/l	2,7 ↓	3,3-5,5
Ca2+, mmol/l	1,03 ↓	1,13-1,23
Glucose, mmol/l	8,5 ↑	3,9-6,4
pH	7,300 ↓	7,320-7,420
Hemoglobin, g/l	127,0	120-140
Platelets, 10 <sup>9</sup> /l	370,0 ↑	180-320
Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /l	12,8 ↑	4,0-9,0
Troponin I (quantitative), ng/ml	43 ↑	<23
D-dimer	54,00	<230
ALT, U/l	47 ↑	0,0-38,0
AST, U/l	339,9 ↑	0,0-38,0
CRP, mg/l	21,2 ↑	0,00-6,00
Total cholesterol mmol/l	4,1	0-5,3
Triglycerides, mmol/l	0,84	0,68-1,9
LDL cholesterol, mmol/l л	1,94	0-3,38
HDL cholesterol, mmol/l л	1,5	0,78-1,55
hCG, GE/ml	<1,00	0-2,5

Note. Na<sup>+</sup> — sodium, K<sup>+</sup> — potassium, Ca<sup>2+</sup> — ionized calcium, pH — blood pH, Troponin I (quantitative) — troponin I, D-dimer — fibrin degradation product, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, CRP — C-reactive protein, Total cholesterol — total cholesterol, Triglycerides — triglycerides, LDL — low-density lipoprotein, HDL — high-density lipoprotein, hCG — human chorionic gonadotropin

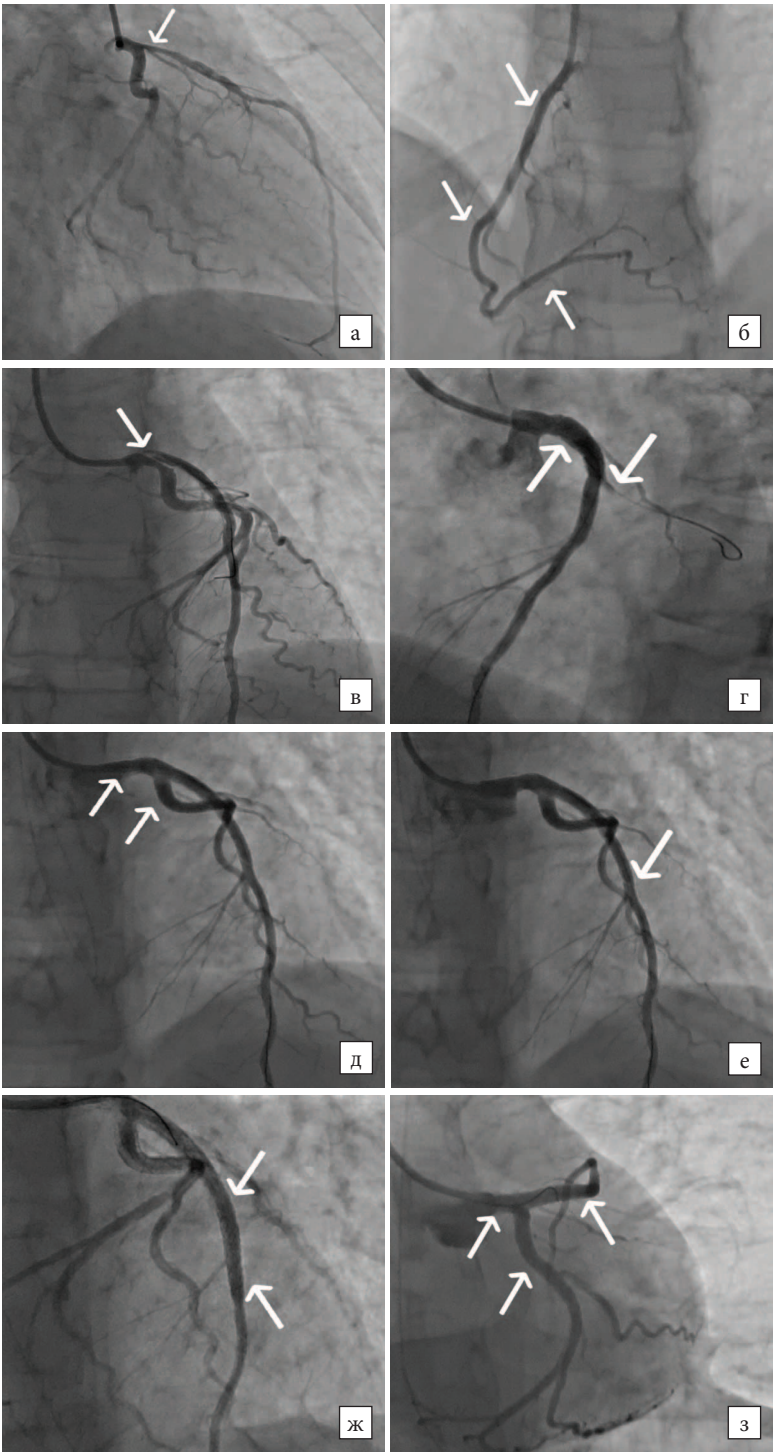


Рисунок 2 а, б, в, г, д, ж, з, е. Коронароангиография пациентки К.

Примечание: Представлено описание этапов коронароангиографии: а. stenosis проксимального сегмента ПМЖА 80%, б. не измененная ПКА в. диссекция ствола ЛКА и ПМЖА при постановке проводникового катетера, г. развитие окклюзии ОА от устья после стентирования ствола ЛКА ПМЖА, д. выполнено стентирование проксимального сегмента ОА и тела ствола ЛКА, е. визуализируется диссекция средней трет ПМЖА и дистальной трети ОА, ж. финальный результат после стентирования средней трети ПМЖА, з. финальный результат ЧКВ.

Figure 2 a, b, c, d, e, f, g, h. Coronary angiography of patient K.

Note: A step-by-step description of coronary angiography is presented: а. 80% stenosis of the proximal segment of the LAD, б. RCA without angiographic abnormalities, в. Dissection of the left main coronary artery (LMCA) and LAD during guide catheter insertion, г. Occlusion of the circumflex artery (Cx) from the ostium developed after stenting of the LMCA-LAD, е. Stenting of the proximal segment of the Cx and the shaft of the LMCA was performed, ф. Dissection is visualized in the mid segment of the LAD and the distal third of the Cx г. Final result after stenting of the mid segment of the LAD h. Final result of PCI

При контрольном исследовании диссекции интимы не определялось. Кровоток в стволе ЛКА, ПМЖА, ОА и её ветвях TIMI 3 (рисунок 23).

Интраоперационно у пациентки развилась клиническая картина кардиогенного шока, потребовавшая медикаментозной и механической поддержки кровообращения. Пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), инициирована веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА-ЭКМО), установлен внутриаортальный баллонный контрпульсатор (ВАБК).

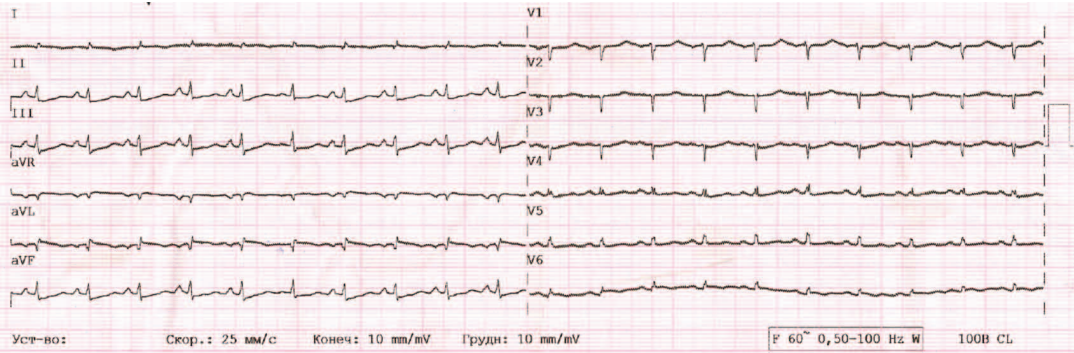
На ЭКГ после КАГ со стентированием (рисунок 3) ритм синусовый, ЧСС 125/мин, регресс зубца R в отведениях I, aVL, V1–V3, депрессия сегмента ST максимально до 2 мм в отведениях II, III, aVF.

По эхокардиографии (ЭХО-КГ) после КАГ со стентированием: значительное снижение обще систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) 12-13%) на фоне диффузного гипокинеза, акинез верхушки ЛЖ циркулярно с переходом на средние сегменты задней, нижней, боковой и передней стенок, VTI в выносящем тракте левого желудочка (VTI LVOT) 3,3 см, снижение

сократительной способности правого желудочка (ПЖ) (систолическое смещение кольца трикуспидального клапана (TAPSE) 1,4-1,5 см). Патологии аорты не выявлено. Полости сердца не расширены, клапанных регургитаций нет, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 35 мм рт. ст.

Учитывая молодой возраст пациентки, отсутствие факторов риска и атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным КАГ, установлен диагноз: инфаркт миокарда на фоне спонтанной диссекции коронарных артерий.

В рамках дифференциального диагноза рассматривались системные иммунновоспалительные заболевания (системные васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.). Однако, отсутствие клинической картины, отрицательные результаты иммунологического исследования: титры антинуклеарных антител (АТ), АТ к миелопероксидазе, протеиназе, кардиолипину и уровень криоглобулина, системные заболевания соединительной ткани были исключены. Отмечался пониженный уровень С3 компонента комплемента и снижение уровня IgA (таблица 2).



**Рисунок 3.**  
Электрокардиограмма (ЭКГ) пациентки К. после операции  
**Figure 3.**  
Electrocardiogram (ECG) of patient K. after surgery

**Таблица 2.** Иммунологические исследования пациентки К.

Показатель	Результат	Норма
C4 компонент сыворотки крови (C4, C4f), мг/дл	12	10,0-40,0
C3 компонент комплемента сыворотки крови (C3, C3NCF, C3a), мг/дл	62 ↓	90,0-170,0
Антинуклеарные антитела (АНФ), ед. опт. плотности	0,12	0,00-1,0
АТ к B2-гликопротеину, ГЭ/мл	1,6	0,0-10,0
АТ к миелопероксидазе (анти-МПО) — IgG, МЕ/л	0,1	0,0-20,0
АТ к протеиназе-3 (PR-3) — IgG, МЕ/л	2,5	0,0-20,0
Криглобулин	отр	
Суммарные АТ к кардиолипину, ГЭ/мл	3,4	0,0-10,0
IgG, мг/дл	545 ↓	1000-1400
IgM, мг/дл	52 ↓	130-170
IgE, МЕ/мл	24,9	0,0-130,0
IgA, мг/дл	162 ↓	210-290

**Примечание:** C4 — четвёртый компонент комплемента сыворотки крови, C3 — третий компонент комплемента сыворотки крови, АНФ — антинуклеарные факторы, АТ к β2-гликопротеину — антитела к β2-гликопротеину I, Анти-МПО (АТ к миелопероксидазе) — антитела к миелопероксидазе (anti-myeloperoxidase antibodies, anti-MPO), PR3 (АТ к протеиназе-3) — антитела к протеиназе-3, криглобулины — иммуноглобулины, выпадающие в осадок при охлаждении и растворяющиеся при нагревании, АТ к кардиолипину (суммарные) — антитела к кардиолипину, IgA — иммуноглобулин А, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M, IgE — иммуноглобулин E.

**Table 2.** Immunological studies of patient K.

Parameters	Results	References
Serum complement component C4 (C4, C4f), mg/dL	12	10,0-40,0
Serum complement component C3 (C3, C3NCF, C3a), mg/dL	62 ↓	90,0-170,0
Antinuclear antibodies (ANA), optical density units	0,12	0,00-1,0
Anti-β2-glycoprotein antibodies, GE/mL	1,6	0,0-10,0
Anti-myeloperoxidase (anti-MPO) antibodies — IgG, IU/L	0,1	0,0-20,0
Anti-proteinase 3 (PR3) antibodies — IgG, IU/L	2,5	0,0-20,0
Cryoglobulin	отр	
Total anticardiolipin antibodies, GE/mL	3,4	0,0-10,0
Immunoglobulin G (IgG), mg/dL	545 ↓	1000-1400
Immunoglobulin M (IgM), mg/dL	52 ↓	130-170
Immunoglobulin E (IgE), IU/mL	24,9	0,0-130,0
Immunoglobulin A (IgA), mg/dL	162 ↓	210-290

**Note:** C4 — Serum complement component C4 (C4, C4f), C3 — Serum complement component C3 (C3, C3NCF, C3a), ANA — Antinuclear antibodies, optical density units, Anti-β2GPI antibodies — Antibodies to β2-glycoprotein I, Anti-MPO antibodies — Antibodies to myeloperoxidase (IgG), Anti-PR3 antibodies — Antibodies to proteinase 3 (IgG), Cryoglobulin — Immunoglobulins that precipitate at low temperatures and dissolve on warming, ACA (Total) — Total anticardiolipin antibodies, IgA — immunoglobulin A, IgG — immunoglobulin G, IgM — immunoglobulin M, IgE — immunoglobulin E.



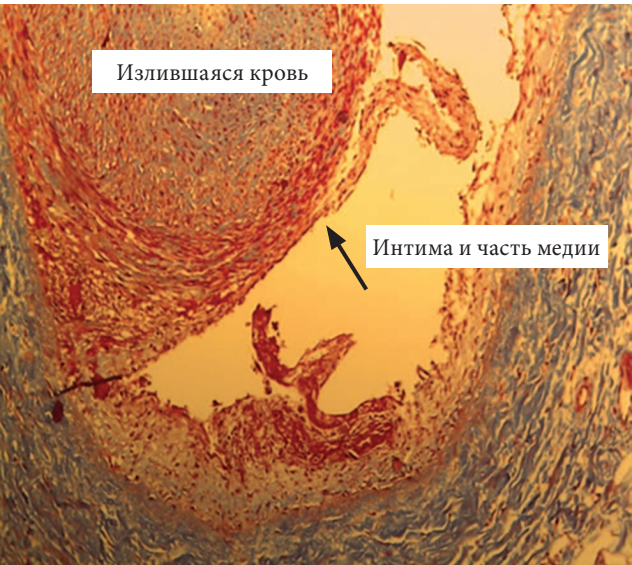
По данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) сосудов верхних и нижних конечностей артерий, брахиоцефальных артерий, их проходимость не нарушена, комплекс интима-медиа не утолщен.

Проведение компьютерной томографии (КТ) ангиографии аорты и ее ветвей, артерий нижних конечностей сосудистой патологии (стенозов, аневризм, дефектов контрастирования, патологической извитости) не выявило. КТ органов грудной полости без патологии. По КТ органов брюшной полости обнаружена долихосигма.

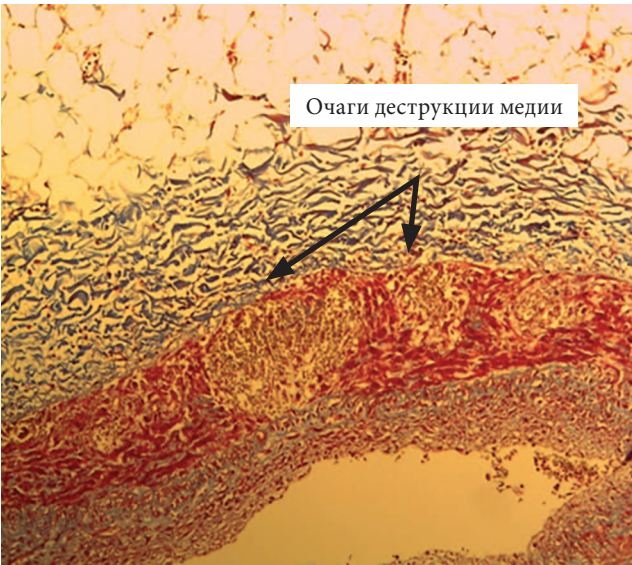
Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (2020 г.) [11]. Несмотря на интенсивную многокомпонентную терапию, сохранялась нестабильная гемодинамика, рецидивировали

пароксизмы желудочковой тахикардии, прогрессировала полиорганная недостаточность на фоне системной гипоперфузии. Смерть через 27 дней после поступления в стационар.

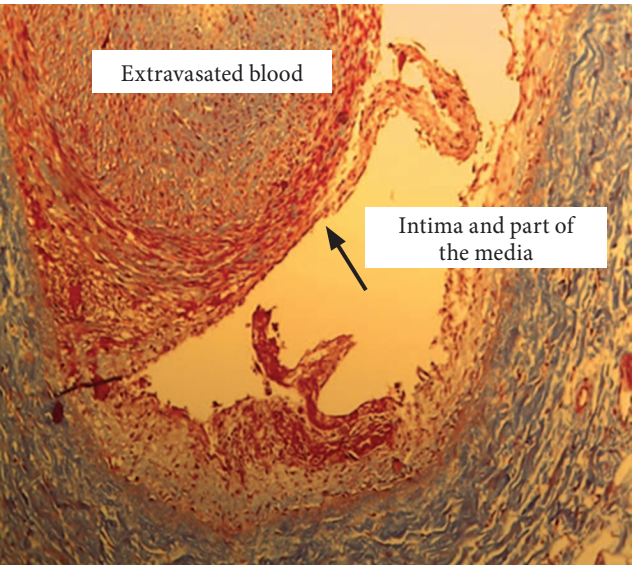
На секцию сформулирован основной диагноз «Спонтанная диссекция ДВ с развитием гематомы ПМЖВ. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST передне-распространенной локализации. КАГ: диссекция интимы проксимального сегмента ПМЖА с переходом на ствол ЛКА. Диссекция ствола ЛКА. Стентирование ствола ЛКА с переходом на ПМЖА, интралюминальная реканализация ОА, БАП ОА, стентирование ОА, катетер-дилатация бифуркации ствола ЛКА. Феномен no-reflow. Баллонная ангиопластика ОА. Диссекция интимы в устье ЗМЖВ ОА. Стентирование ПМЖА.



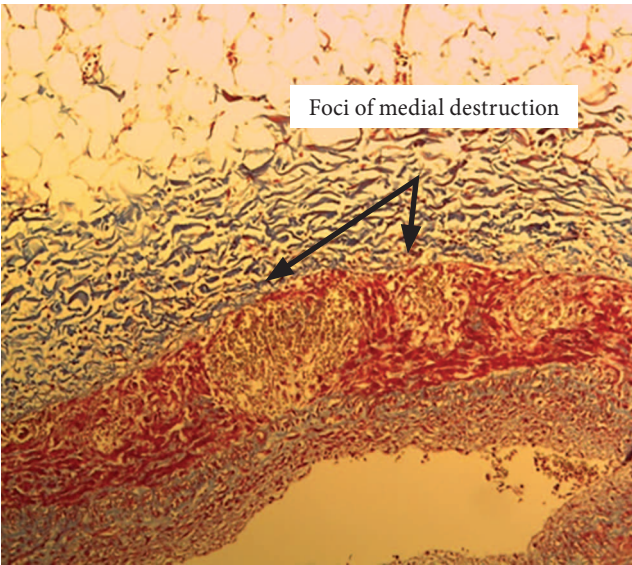
**Рисунок 4.** Коронарная артерия с разрывом средней оболочки и формированием ложного просвета. Окраска по Массону



**Рисунок 5.** Коронарная артерия с деструкцией средней оболочки без разрыва. Окраска по Массону



**Figure 4.** Coronary artery with medial layer rupture and false lumen formation. Masson's trichrome stain.

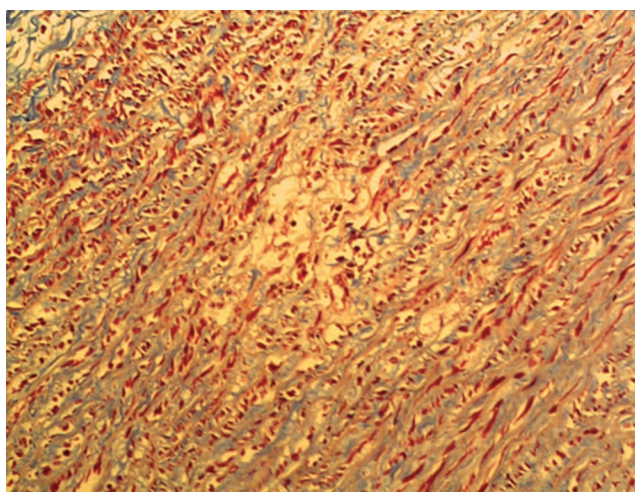


**Figure 5.** Coronary artery with medial layer destruction without rupture. Masson's trichrome stain.



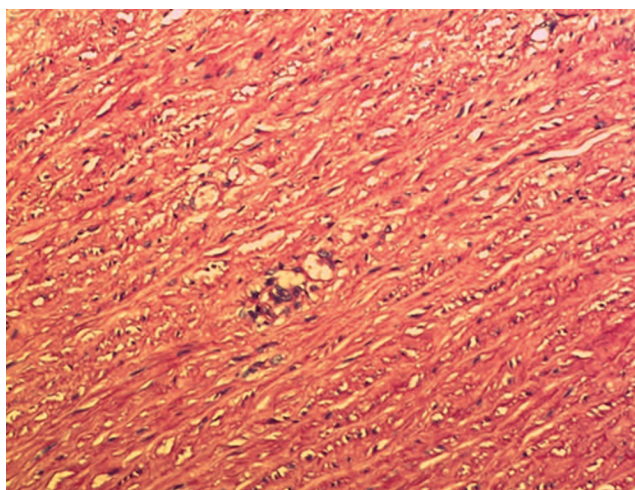
Осложнение: Острая сердечная недостаточность (ОСН) Killip IV. ИВЛ, ВА-ЭКМО, ВАБК. Пароксизм желудочковой тахикардии, электроимпульсная терапия (ЭИТ). Синдром полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, церебральной, почечной). Коагулопатия. Острое повреждение почек (ОПП). ДВС-синдром. Полинейромиопатия критических состояний. Сеансы заместительной почечной терапии (ЗПТ). Отек легких. Отек головного мозга».

По данным аутопсии все коронарные артерии носили однотипные изменения: отмечалось расслоение стенки на уровне меди до 3/4 по окружности (рисунок 4). В просвете артерии сокращенная интима и часть меди (указаны стрелкой) лежат с излившейся кровью в зоне диссекции. В отдельных крупных артериях в меди отмечают очаги деструкции средней оболочки без разрыва (рисунок 5).



**Рисунок 6.** Аорта. Выраженный отек миоцитов. Окраска по Массону

**Figure 6.** Aorta. Marked myocyte edema. Masson's trichrome stain



**Рисунок 7.** Аорта. Вакуолизация миоцитов с дистрофией ядер в виде гиперхроматоза

**Figure 7.** Aorta. Myocyte vacuolization with nuclear dystrophy presenting as hyperchromatosis

Интима аорты на всем протяжении цвета слоновой кости, гладкая. При гистологическом исследовании обнаружены признаки деструкции в виде вакуолизации миоцитов (рисунок 6) и дистрофии ядер в виде гиперхроматоза (рисунок 7).

На основании гистологии не исключена дисплазия соединительной ткани.

Таким образом, у молодой пациентки развился острый крупноочаговый ИМ ЛЖ, вызванный спонтанной диссекцией ветвей левой коронарной артерии, осложнившийся резистентным кардиогенным шоком. Интерпретация клинической картины, ЭКГ паттернов позволила выбрать инвазивную тактику — проведение ЧКВ со стентированием и последующей механической поддержкой кровообращения (ВАБК, ВА — ЭКМО), что не повлияло на исход.

## Обсуждение

По классификации J. Saw (2014 г.) выделяют три типа СДКА. В данном случае, ангиографическая картина соответствовала наиболее часто встречающемуся — II типу [12]. При таком типе отмечается поражение средних и дистальных сегментов коронарных артерий. Наблюдается заметное (часто незначительное) резкое изменение калибра артерий с переходом от нормального диаметра к диффузному сужению. Диффузное (обычно >20 мм) и обычно плавное сужение может варьировать по степени тяжести от незаметного легкого стеноза до полной окклюзии [13]. Учитывая результат гистологии, имел место механизм «inside-out» — внезапный разрыв интимы с проникновением крови в медиальный слой с образованием ложного просвета, который увеличился за счет интрамурального давления и, в результате, образовалась интрамуральная гематома [10].

Диагностический поиск был ограничен тяжестью состояния пациентки. В качестве этиологического фактора диссекции рассматривались артериопатии, в частности наиболее частая причина СДКА – фибромышечная дисплазия (ФМД). Диагностика ФМД коронарных артерий вызывает трудности, поскольку отсутствуют патогномичные симптомы заболевания, а диагностические критерии до настоящего времени не разработаны. По мнению исследователей чаще диагностируют поражение почечных, сонных и позвоночных артерий [14]. При ФМД коронарных артерий превалирует поражение средних и дистальных сегментов в виде плавного сужения просвета. Нередко ФМД выявляют при наличии поражения других артериальных бассейнов. В данном случае был задействован проксимальный сегмент ПМЖА. По КТ-ангиографии и УЗДС других сосудистых бассейнов стенозов, аневризм, извитости выявлено не было.

По данным литературы, при возникновении СДКА во время беременности, чаще регистрировалась многососудистая диссекция с вовлечением ствола ЛКА и более высокий процент осложнений [15], однако у пациентки беременность была исключена.

Убедительных данных за неспецифический аортоартериит (НАА, болезнь Такаясу) получено не было,

так как не наблюдалось значимой разницы цифр артериального давления и характера пульса при измерении на обеих верхних и нижних конечностях. Ангиографического подтверждения патологии аорты выявлено не было. Лабораторные маркеры НАА не разработаны, однако, согласно клиническим рекомендациям, возможно повышение концентрации иммуноглобулинов, С3-компонента комплемента, АТ к кардиолипинам и к b2 гликопротеину [16], чего не наблюдалось у пациентки. Титр антинуклеарных АТ, АТ к миелопероксидазе, протеиназе и кардиолипину у пациентки не превышали допустимые значения, что свидетельствовало об отсутствии системного васкулита.

Некоторые генетические заболевания соединительной ткани ассоциируются с СДКА (синдром Марфана и Элерса-Данлоса 4 типа, синдром Лоеса-Дитца, синдром Альпорта, поликистоз почек, несовершенный остеогенез), но они составляют малую часть среди всех СДКА [17] и не диагностированы в данном случае. Диссекция или разрыв сосуда могут стать манифестацией сосудистого синдрома при такой патологии как недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), которая часто встречается у женщин репродуктивного возраста [18].

По результатам гистологического исследования обсуждаемого клинического случая был выявлен деструктивный процесс в меди коронарных артерий и аорты, а также вакуолизация. Данное описание свидетельствует об изменении архитектоники эластического каркаса, дефекте волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, лежащих в основе патогенеза дисплазии.

На сегодняшний день выделено 28 синдромов при НДСТ [19]. На наличие данного заболевания у пациентки косвенно могли указывать кардиалгия в анамнезе (одна из ведущих жалоб при НДСТ), долихосигма (синдром патологии пищеварительной системы), пониженный уровень С3 компонента комплемента и уровень иммуноглобулинов, в т.ч IgA (синдром иммунологических нарушений). По данным Сметанина М.Ю. и соавт. (2018 г.) установлено, что у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани имеет место нарушение костного метаболизма и может наблюдаться дефицит витаминов, макро- и микроэлементов, принимающих участие в минерализации костной ткани, синтезе и созревании коллагена [20]. У пациентки было диагностировано снижение уровня Ca<sup>2+</sup> плазмы крови. Выявленные изменения позволяют предположить у пациентки наличие синдрома НДСТ.

Генетический скрининг не проводился ввиду отсутствия на сегодняшний день четких данных о тех наследственных заболеваниях, которые могут привести к развитию СДКА и недостаточной изученности генетической основы СДКА. Установлена ассоциация развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений НДСТ с носительством гомозиготного генотипа T80807T полиморфного гена SP4, гомозиготного генотипа AA полиморфного гена  $\beta$ -1 адренорецептора, аллеля G полиморфного гена ММП9 (-8202 A/G), гетерозиготного генотипа 5A/6A полиморфного гена ММП3

[21]. Существуют данные, демонстрирующие связь СДКА с локусом PHACTR1/EDN1. Antonutti M. и соавт. (2021 г.) описали генные мутации в генах COL3A1, COL5A2, FBN2, LTBP2, NOTCH1 и ELN и их связь с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, включая рецидив СДКА, кардиогенный шок и сердечную недостаточность [22].

Согласно Kotecha D. и соавт. (2021 г.) обширная площадь диссекции и локализация в проксимальных сегментах ассоциируются с более высоким риском осложнений, а одновременное расслоение более чем в одной артерии может быть связано с худшим прогнозом по сравнению с пациентами с поражением одного сосуда [23]. Существуют экспертное мнение, согласно которому лечение СДКА у стабильных пациентов без рецидивирующей боли в груди должно быть консервативным. Реваскуляризация рассматривается у пациентов высокого риска, которые соответствуют хотя бы одному из нижеследующих критериев: нестабильность гемодинамики, кардиогенный шок, желудочковые аритмии, фибрилляция желудочков, персистирующая и повторная СДКА, длина интрамуральной гематомы >10 мм или её увеличение, диссекция ствола ЛКА, протяженная проксимальная диссекция ПМЖВ, огибающей артерии (ОА) или ПКА, устьевая диссекция ПМЖВ, многососудистая диссекция [24]. Обсуждаемая в клиническом случае пациентка находилась в группе высокого риска неблагоприятного исхода ввиду проксимальной диссекции ПМЖВ, нестабильности гемодинамики и развившегося кардиогенного шока. Была проведена успешная реваскуляризация, но не повлиявшая на прогноз.

## Заключение

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) остаётся редким, но потенциально угрожающим жизни состоянием, диагностика и ведение которого представляют значительные сложности, особенно у молодых женщин без традиционных факторов риска. В условиях ограниченности доказательной базы и отсутствия единого стандарта лечения, выбор между консервативной и инвазивной тактикой требует индивидуализированного подхода, основанного на клинической картине, гемодинамической стабильности пациента, ангиографическим данным и возможностях учреждения. Приведённый клинический случай подчёркивает важность мультидисциплинарного взаимодействия и необходимости дальнейших исследований, направленных на формирование чётких рекомендаций по ведению данной категории пациентов.

## Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Потешкина Н.Г.:** формирование идеи и структуры статьи, редактирование, утверждение финального варианта рукописи

**Фетцер Д.В.:** разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных

**Варясин В.В.:** разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных



**Ковалевская Е.А.:** разработка концепции и дизайна статьи, анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи  
**Маркарова Э.В.:** сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи  
**Маслова М.Ю.:** сбор и анализ, подготовка и написание текста статьи  
**Карасёв А.А.:** анализ, подготовка и написание текста статьи

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**N.G. Poteschkina:** conceptualization and article structure, manuscript editing, final approval of the version to be published

**D.V. Fetzer:** concept and article design, data analysis and interpretation

**V.V. Varyasin:** concept and article design, data analysis and interpretation

**E.A. Kovalevskaya:** concept and article design, literature review, drafting and writing of the manuscript

**E.V. Markarova:** literature review, drafting and writing of the manuscript

**M.Yu. Maslova:** data collection and analysis, drafting and writing of the manuscript

**A.A. Karasyov:** data analysis, drafting and writing of the manuscript

### Список литературы/References:

1. Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., и др. Современные аспекты диагностики и лечения пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3193. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3193.  
Zainobidinov Sh.Sh., Khelinsky D.A., Baranov A.A. et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3193. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3193> [In Russian].
2. Кузнецов А.А., Намитокоев А.М., Сажнева А.В. и др. Клинический случай спонтанной диссекции левой коронарной артерии в послеродовом периоде. Российский кардиологический журнал. 2022;27(35):5059. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5059>  
Kuznetsov A.A., Namitokov A.M., Sazhneva A.V. et al. Spontaneous left coronary artery dissection in the postpartum period: a case report. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(35):5059. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5059> [In Russian].
3. Голухова Е.З., Абросимов А.В., Лосев В.В., Эндоваскулярное лечение больной со спонтанной диссекцией правой коронарной артерии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2022; 28(1): 135-139. DOI: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-135-139>  
Golukhova E.Z., Abrosimov A.V., Losev V.V., et al. Endovascular treatment of a patient with spontaneous dissection of the right coronary artery. Angiology and Vascular Surgery. 2022;28(1):135-139. DOI: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-135-139> [In Russian].
4. Havakuk O, Goland S, Mehra A, et al. Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases. Circ Cardiovasc Interv. 2017;10(3):e004941. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004941
5. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in hospital and 30 day outcomes. Eur Heart J. 2019;40(15):1188-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehz007
6. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Follow-Up and Long-Term Clinical Outcome in a Predominantly Medically Treated Population. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2017;89(1):59-68. DOI: 10.1002/ccd.26383
7. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2014;7(5):645-55. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760
8. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: a report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. Int J Cardiol. 2016; 207: 341-348. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.188
9. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2014;7(5):645-55. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760
10. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Борт Д.В. и др. Случай спонтанной диссекции коронарной артерии (обзор литературы и описание случая). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 23-30. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30.  
Golukhova E.Z., Abrosimov A.V., Losev V.V. et al. Endovascular treatment of a patient with spontaneous dissection of the right coronary artery. Angiology and Vascular Surgery. 2022;28(1):135-139. DOI: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-135-139> [In Russian].
11. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103  
2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103 [In Russian].
12. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. Catheter Cardiovasc Interv. 2014 Dec 1;84(7):1115-22. doi: 10.1002/ccd.25293.
13. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: JACC State-of-the-Art review. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 76(8):961-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.084
14. Трисветова Е.Л. Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(3):431-438. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438.  
Trisvetova E.L. Modern concepts of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(3):431-438. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438 [In Russian].
15. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н. и др. Спонтанная диссекция коронарных артерий. Кардиология. 2019;59(9):52-63. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.9.10269>  
Zhukova N.S., Shakhnovich R.M., Merkulova I.N. et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. Kardiologiya. 2019;59(9):52-63. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.9.10269> [In Russian].
16. Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(1):7-67.  
Clinical Guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases (2017). Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2018;11(1):7-67. [In Russian].
17. Енисеева ЕС, Протасов КВ. Спонтанная диссекция коронарных артерий: диагностика и современные подходы к лечению. Сибирское медицинское обозрение. 2023;(5):12-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-12-22  
Eniseeva ES, Protasov KV. Spontaneous coronary artery dissection: diagnosis and modern approaches to treatment. Siberian Medical Review. 2023; (5):12-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-12-22 [In Russian].



18. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44.  
Smirnova T.L., Gerasimova L.I. Clinical features of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome. Doctor.Ru. 2018;(8):40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44 [In Russian].
19. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 1,2(13): 137–210. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.  
Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internists for the diagnosis, treatment, and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). Medical Bulletin of the North Caucasus. 2018;1–2(13):137–210. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037> [In Russian].
20. Сметанин М.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Гормональный профиль и показатели минерального обмена у женщин с дисплазией соединительной ткани. Практическая медицина. 2018; 1(112): 140–3.  
Smetanin M.Yu., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. Hormonal profile and mineral metabolism indicators in women with connective tissue dysplasia. Practical Medicine. 2018;1(112):140–143. [In Russian].
21. Друк И.В., Нечаева Г.И., Осеева О.В. и др. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Кардиология. 2015; 3: 75–84.  
Druk I.V., Nechaeva G.I., Oseeva O.V., et al. Personalized assessment of the risk of adverse cardiovascular events in young patients with connective tissue dysplasia. Kardiologiya. 2015;3:75–84 [In Russian].
22. Antonutti M, Baldan F, Lanera C, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Role of prognostic markers and relationship with genetic analysis. Int J Cardiol. 2021 Mar 1;326:19–29. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.040.
23. Kotecha D, Garcia-Guimaraes M, Premawardhana D, et al. Risks and benefits of percutaneous coronary intervention in spontaneous coronary artery dissection. 2021; 107(17):1398–1406. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318914
24. Кузнецов А.А., Намитокоев А.М., Сажнева А.В. и др. Клинический случай спонтанной диссекции левой коронарной артерии в послеродовом периоде. Российский кардиологический журнал. 2022;27(35):5059. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5059.  
Kuznetsov A.A., Namitokov A.M., Sazhneva A.V. et al. Spontaneous left coronary artery dissection in the postpartum period: a case report. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(35):5059. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5059> [In Russian].

### Информация об авторах:


**Потешкина Наталия Георгиевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), директор Университетской клиники общей терапии ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, e-mail: [nat-pa@yandex.ru](mailto:nat-pa@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

**Фетцер Денис Витальевич** — к.м.н., заведующий отделения рентгенохирургическим методов диагностики и лечения ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, e-mail: [cardio-heart@yandex.ru](mailto:cardio-heart@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-8899>

**Варясин Валерий Викторович** — к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, e-mail: [pao52@mail.ru](mailto:pao52@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1136-6203>

**Ковалевская Елена Анатольевна** — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), зав. кардиологическим отделением ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, e-mail: [tolyaaa@mail.ru](mailto:tolyaaa@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-4347>

**Маркарова Элеонора Вазгеновна** — кардиолог кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, e-mail: [eleonora-markarova@rambler.ru](mailto:eleonora-markarova@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6197-4654>

**Маслова Мария Юрьевна**  — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), кардиолог кардиологического отделения ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, e-mail: [m.unoemezzo@gmail.com](mailto:m.unoemezzo@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3687-2412>

**Карасёв Антон Андреевич** — к.м.н., ассистент кафедры общей терапии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), терапевт 6 терапевтического отделения ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, e-mail: [akara95\\_2010@mail.ru](mailto:akara95_2010@mail.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6755>

### Authors Information


**Natalia G. Poteshkina** — MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Therapy, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Personalized Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Director of the University Clinic of General Therapy, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia. E-mail: [nat-pa@yandex.ru](mailto:nat-pa@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

**Denis V. Fetzter** — MD, PhD, Head of the Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia. E-mail: [cardio-heart@yandex.ru](mailto:cardio-heart@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-8899>

**Valeriy V. Varyasin** — MD, PhD, Head of the Department of Pathology, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia. E-mail: [pao52@mail.ru](mailto:pao52@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1136-6203>

**Elena A. Kovalevskaya** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Therapy, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Personalized Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Head of the Cardiology Department, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia. E-mail: [tolyaaa@mail.ru](mailto:tolyaaa@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-4347>

**Eleonora V. Markarova** — Cardiologist, Department of Cardiology for Acute Myocardial Infarction, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia. E-mail: [eleonora-markarova@rambler.ru](mailto:eleonora-markarova@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6197-4654>

**Maria Yu. Maslova**  — MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Therapy, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Personalized Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Cardiologist, Cardiology Department, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia, E-mail: [m.unoemezzo@gmail.com](mailto:m.unoemezzo@gmail.com) ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3687-2412>

**Anton A. Karasyov** — MD, PhD, Assistant of the Department of General Therapy, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Personalized Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Internist, 6th Therapeutic Department, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia, E-mail: [akara95\\_2010@mail.ru](mailto:akara95_2010@mail.ru) ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6755>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



