

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

2025 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТOM 15

№ 6

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.и.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)
Заугольникова 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)
Кошелева 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

reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 15.11.2025 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: 10.20514/2226-6704-2025-6



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru

ДЕКАБРЬ 2025 (№ 6(86))

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

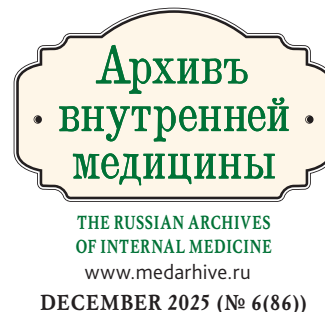
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (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. Karnaukhina — 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. Hohlacheva — 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.



DECEMBER 2025 (№ 6(86))

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

reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 15.11.2025
 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: 10.20514/2226-6704-2025-6

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

С.К. Столбова, Е.В. Резник, Г.Н. Голухов

Поражение сердца на фоне ишемического инсульта: что нового? 405

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Али Мохамед Али Исмаил, Саллам Али С.Саллам,
Ибрагим Абдельрафая Салем, Асмаа М. Аль-Эмрани,
Момен ЭлСайед ЭлСагер, Амира Хассан Абдельазиз,
Ахмед Ясир Мостафа Маруф, Рами Салама Драз*

Ферменты печени при неалкогольной жировой болезни печени: ответ на пирамидальную аэробную тренировку в сравнении с непрерывной аэробной тренировкой 415

Р.Н. Мустафин

Клинико-эпидемиологические особенности туберозного склероза в республике Башкортостан 426

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Е.А. Захарьян, М.С. Радковская, В.А. Радковский,
Н.Е. Морозов, О.А. Казанцева*

Особенности диагностики и выбора тактики лечения впервые выявленного синдрома Бланда–Уайта–Гарланда на фоне тяжелой сопутствующей соматической патологии (клинический случай) 435

*В.Н. Ларина, Е.В. Кудина, Д.С. Амирян,
Е.Н. Шерегова, К.А. Замятин, Л.А. Корсаева*

Несвоевременность диагностики рака паразитовидной железы на фоне длительно существующей гиперкальциемии 443

*М.О. Березин, О.В. Самодова, Г.Б. Шехурин,
К.В. Буторина, А.В. Богданова, И.В. Щепина*

Как не пропустить ботулизм? Клинический случай, анализ ошибок и рекомендации для практикующих врачей 452

Е.С. Рванина, Н.А. Кароли

Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: редкая патология в практике пульмонолога 461

*Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.В. Приколота,
О.А. Приколота, А.И. Яричевский, В.А. Багрий,
В.С. Стрионова*

Острое повреждение почек у пациентки с тромбоэмболией легочной артерии (клинический случай) 468

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

REVIEW ARTICLES

- S.K. Stolbova, E.V. Reznik, G.N. Golukhov*
Acute Cerebrocardial Syndrome: What's New? 405

ORIGINAL ARTICLES

- Ali Mohamed Ali Ismail, Sallam Ali S. Sallam,
Ibrahim Abdelrafea Salem, Asmaa M. Al-Emrany,
Momen ELsaied ELsagher, Amira Hassan Abdelaziz,
Ahmed Yasser Mostafa Marouf, Ramy Salama Draz*
Liver Enzymes in Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases: Response to Pyramidal Versus
Continuous Aerobic Training 415
- R.N. Mustafin*
Clinical and Epidemiological Characteristics of Tuberos Sclerosis in The Republic
of Bashkortostan 426

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- E.A. Zahar'jan, M.S. Radkovskaja, V.A. Radkovskij,
N.E. Morozov, O.A. Kazantseva*
Features Of Diagnosis and Choice of Treatment Tactics of The First-Diagnosed
Bland-White-Garland Syndrome with Severe Coexisting Somatic Pathology (Clinical Case) 435
- V.N. Larina, E.V. Kudina, D.S. Amirian,
E.N. Sheregova, K.A. Zamyatin, L.A. Korsaeva*
Untimeliness of Diagnosis of Parathyroid Cancer on The Background of Long-Term
Hypercalcemia 443
- M.O. Berezin, O.V. Samodova, G.B. Shekhurin,
K.V. Butorina, A.V. Bogdanova, I.V. Shchepina*
How Not to Miss Botulism? Clinical Case, Error Analysis, And Recommendations
for Practitioners 452
- E.S. Rvanina, N.A. Karoli*
Pulmonary Langerhans Cell Hysiocytosis: A Rare Pathology in The Practice
of a Pul-monologist 461
- G.G. Taradin, I.V. Rakitskaya, A.V. Prikolota,
O.A. Prikolota, A.I. Yarichevskiy, V.A. Bagriy,
V.S. Strionova*
Acute Kidney Injury in A Female Patient with Pulmonary Embolism (Clinical Case) 468

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: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-405-414

УДК [616-005.8-06:616.12-008.46]-07

EDN: YTTIFW

**С.К. Столбова¹, Е.В. Резник¹, Г.Н. Голухов²**

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра пропедевтики внутренних болезней № 2 ИКМ, Москва, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ЧТО НОВОГО?

S.K. Stolbova¹, E.V. Reznik¹, G.N. Golukhov²

¹ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Institute of General Medicine, Moscow, Russia

² — State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City «City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savel'yeva» of the Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

Acute Cerebrocardial Syndrome: What's New?

Резюме

Ишемический инсульт и сердечно-сосудистые заболевания имеют множество общих факторов риска. Соответственно, пациенты, у которых имеются общие триггеры, подвержены высокому риску развития нарушений в оси «мозг-сердце». С 2018 года в структуре cerebro-cardial relationships выделяется синдром «инсульт-сердце» (stroke-heart syndrome), включающий любые новые нарушения со стороны сердца или ухудшение имеющихся ранее заболеваний сердца, наблюдаемые в течение первых 30 дней после острого ишемического инсульта, пик развития которых приходится на первые 72 часа после неврологической катастрофы. Патогенетические механизмы этого синдрома в настоящее время активно изучаются. Основной причиной повреждения сердца на фоне инсульта считается дисфункция автономной нервной системы, которая проявляется в снижении парасимпатической и усилении симпатической активности, что проявляется в снижении вариабельности сердечного ритма и барорецепторного рефлекса. Инсульт также сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатоадреналовой системы, развитием системной воспалительной реакции и гиперкоагуляции. Недавние данные свидетельствуют о том, что в cerebro-cardial interactions играют роль микро-РНК и кишечная микробиота.

В обзоре описаны современные представления о проявлениях данного типа острого cerebro-cardial syndrome, возможностях его классификации и попытках фенотипирования, а также приведены современные эпидемиологические сведения. Обсуждаются диагностические возможности рутинных лабораторно-инструментальных обследований, а также перспективные методы, требующие дополнительных исследований.

Ключевые слова: синдром «инсульт-сердце», инсультнокардиальный синдром, ось «мозг-сердце», ишемический инсульт, сердечная недостаточность

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

Статья получена 25.05.2025 г.

Одобрена рецензентом 07.08.2025 г.

Принята к публикации 04.09.2025 г.

Для цитирования: Столбова С.К., Резник Е.В., Голухов Г.Н. ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ЧТО НОВОГО? Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 405-414. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-405-414. EDN: YTTIFW

Abstract

Ischemic stroke and cardiovascular diseases have many common risk factors. Accordingly, patients with common triggers have high risk of developing brain-heart axis disorders. Since 2018, the stroke-heart syndrome has been distinguished in the cerebrocardial relationships structure. It includes any new heart disorders or worsening of existing heart diseases observed during the first 30 days after acute ischemic stroke, the peak of which

occurs in the first 72 hours after the neurological catastrophe. The pathogenetic mechanisms of this syndrome are currently being actively studied. The main cause of heart damage against the background of stroke is the autonomic nervous system dysfunction, which is manifested in a decrease in parasympathetic and an increase in sympathetic activity, which is presented as a heart rate variability and baroreceptor reflex decrease. Stroke is also accompanied by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathoadrenal system activation, the systemic inflammatory response and hypercoagulation development. Recent data indicate that microRNA and intestinal microbiota play a role in cerebrocardial interactions. The review describes current concepts of this type of acute cerebrocardial syndrome manifestations, the classification possibilities and attempts at phenotyping, and also provides current epidemiological data. The diagnostic capabilities of routine laboratory and instrumental examinations are discussed, as well as promising methods that require additional research.

Key words: acute cerebrocardial syndrome, stroke-heart syndrome, brain-heart axis, ischemic stroke, heart failure

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 25.05.2025

Reviewer approved 07.08.2025

Accepted for publication on 04.09.2025

For citation: Stolbova S.K., Reznik E.V., Golukhov G.N. Acute Cerebrocardial Syndrome: What's New? The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 405-414. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-405-414. EDN: YTTIFW

BNP — мозговой натрийуретический пептид, NTproBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИКС — инсультнокардиальный синдром, НРС — нарушения ритма сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — синдром такоцубо, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦКС — цереброкардиальный синдром, ЭКГ — электрокардиография

Актуальность

В 2022 году в России от болезней системы кровообращения умерло 831,6 тыс. человек. В структуре смертности по данным заболеваниям преобладали: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (451 тыс.) и цереброваскулярные болезни (248,9 тыс.) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди неинфекционных заболеваний в 2021 году ИБС занимала первую строчку рейтинга основных причин смертности; однако при анализе подгрупп в странах с уровнем дохода выше среднего и низким инсульт обогнал ИБС по данному показателю [2].

Внедряемые меры профилактики, усовершенствование методов диагностики и лечения и, с другой стороны, старение населения оказывают влияние на популяцию пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Это отражается в прогнозируемом снижении стандартизированной по возрасту смертности от ССЗ к 2050 году и относительно неизменную распространенность ССЗ. Однако по этим же причинам в ближайшие десятилетия нужно ожидать рост общей смертности от ССЗ [3]. Кроме того, в последние годы отмечается также рост заболеваемости инсультами у людей моложе 55 лет [4].

Финалом любого сердечно-сосудистого заболевания является сердечная недостаточность (СН). Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России с 2002 по 2022 год увеличилась на 2,1%. Пациенты с ХСН имеют более высокую коморбидность, чем пациенты с ССЗ, но без ХСН [5]. В частности, у больных с СН риск инсульта выше в 2-5 раз по сравнению с общей популяцией [6, 7]. Зависимость распространенности инсульта от тяжести СН остается спорной: одни исследователи нашли ступенчатую

зависимость от функционального класса по NYHA, другие никакой зависимости не отметили, что, вероятно, связано с особенностями изучаемых групп. Несомненно важная роль пожилого возраста и фибрилляции предсердий (ФП) в развитии инсульта [8, 9].

Актуальным трендом является изучение межорган-ных взаимодействий при ХСН: кардиоренального [10], кардиопульмонального [11], гепатокардиального [12], кардиocereбрального [13] синдромов. Часто последний рассматривается как поражение головного мозга при ССЗ, связанное главным образом с острой или хронической гипоперфузией центральной нервной системы [13]. С другой стороны, в неврологической практике цереброкардиальный синдром (ЦКС) рассматривается как поражение сердца вследствие неврологических катастроф. ССЗ являются второй по частоте причиной смерти пациентов с инсультом, уступая лишь непосредственно повреждению мозговой ткани вследствие кровоизлияния или инфаркта мозга [14]. В недавнем ретроспективном когортном исследовании, включавшем 365 383 человек, у 27,6% пациентов возникли осложнения со стороны сердца в течение месяца после инсульта (среди них: острый коронарный синдром (ОКС) 11,1%; ФП 8,8%; СН 6,4%; тяжелые желудочковые аритмии 1,2%; синдром такоцубо 0,1%) [15].

Зачастую в реальной клинической практике невозможно наверняка определить первопричину и следствие. Сложности могут быть связаны с отсутствием достоверного анамнеза, недостатком знаний о патогенетических взаимодействиях в оси «мозг-сердце», а также отсутствием доказанного метода, который бы помог установить последовательность поражения. Несвоевременная диагностика повреждения сердца может быть обусловлена также отсутствием клинических проявле-

ний ССЗ из-за неврологического дефицита или нарушения сознания [16]. Вышеперечисленными вопросами занимается кардионеврология, которая сформировалась как отдельная наука в середине XX столетия.

Определение, историческая справка

В 1947 году Byer E. et al. впервые сообщили о своих наблюдениях, что цереброваскулярные заболевания могут приводить к нарушениям ритма сердца (НРС) и повреждению миокарда [17]. В 1949 году, Н. К. Боголепов описал ЦКС в виде апоплектиформного синдрома при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [18]. В 60-70-е гг. он продолжил изучать вопросы кардионеврологии, например, выделил клинические варианты ЦКС (цереброваскулярные изменения при ОИМ, кардиальные нарушения при церебральной катастрофе, одновременное развитие ОИМ и инсульта), отметил, что ЦКС имеет различные проявления в зависимости от локализации инсульта [18, 19]. В дальнейшем кардионеврология дифференцировалась на два самостоятельных течения: изучение кардиальной патологии, формирующейся на фоне поражения мозга, и патологии центральной нервной системы, возникающей в условиях ССЗ.

В 2018 году Scheitz J.F. et al. выделили в структуре цереброкardiaльных взаимодействий синдром «инсульт-сердце» или «инсультнокардиальный» синдром (в оригинальных источниках: stroke-heart syndrome), включающий любые новые нарушения со стороны сердца или ухудшение имеющихся ранее заболеваний сердца, наблюдаемые в течение первых 30 дней после острого ишемического инсульта (ИИ). Сообщалось, что примерно у четверти пациентов с ИИ развиваются ранние сердечно-сосудистые осложнения; пик их развития приходится на первые 72 часа с момента инициирующего события [20].

По данным Фрамингемского исследования, заболевания сердца являются значимым фактором риска ИИ: риск увеличивается в два раза у пациентов с ИБС, в три — у пациентов с артериальной гипертонией, в четыре — у лиц с СН и в пять — у лиц с ФП [21].

Хотя частота инсультнокардиального синдрома (ИКС) достигает пика в течение первых 3 дней после инсульта, риск смерти увеличивается с более поздним его началом. ОКС, повреждение миокарда, дисфункция левого желудочка и ФП независимо связаны со смертью в течение 90 дней после ИИ [22]. Кроме того, развитие ИКС ассоциируется с повышенным 1-летним риском развития деменции [23].

Варианты инсультнокардиального синдрома

В литературе описываются 5 типов сердечной дисфункции при ИКС [20, 24]:

1) Острое повреждение миокарда ишемической или неишемической природы (с изменением уровня сердечного тропонина в динамике; часто протекает бессимптомно)

- 2) Острый коронарный синдром (вследствие снижения коронарного кровотока или дестабилизации коронарной бляшки)
- 3) Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, включая постинсультный синдром такоубо (СТ)
- 4) Любые изменения ЭКГ, НРС, в том числе ФП, обнаруженные после инсульта
- 5) Внезапная сердечная смерть (ВСС).

Эти варианты могут быть изолированными, либо сочетаться у одного пациента, зачастую не имеющего подтвержденного анамнеза структурных или функциональных изменений со стороны сердца [20].

Острое повреждение миокарда ишемической или неишемической природы (с изменением в динамике уровня сердечного тропонина; часто протекает бессимптомно)

Повышенный уровень тропонина может быть вызван различными коронарогенными и некоронарогенными состояниями [25]. Повышение тропонина при нейрогенных заболеваниях было показано во многих исследованиях [26-31]. При ИИ механизм повышения данного маркера не до конца изучен. В качестве основных гипотез рассматривается активация симпатoadrenalной системы, ишемия миокарда, СН и хроническая болезнь почек [25].

Повышенный уровень высокочувствительного тропонина связан с высоким риском развития инсульта в общей популяции и среди пациентов с ФП [26], а также с неблагоприятным прогнозом после церебральной катастрофы [27, 31].

В исследовании Scheitz J.F. et al. (2021) первичные конечные точки (повторный инсульт, ОИМ, смерть от любых причин) чаще наблюдались у пациентов с повышенным тропонином Т после инсульта по сравнению с группой без повышения (27,3% vs 10,2%; скорректированное отношение рисков 2,0; 95% ДИ 1,3-3,3) в течение трехлетнего периода наблюдения [28].

При ретроспективном сравнении уровней тропонина у 565 пациентов: 73 с транзиторной ишемической атакой (ТИА) и 492 с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК)) уровень тропонина был значительно ниже у пациентов с ТИА, самые низкие уровни тропонина были обнаружены в группах ТИА и лакунарного инсульта, изменение уровня тропонина (повышение и снижение) более чем на 30% во всех вариантах по классификации патогенетических подтипов TOAST, кроме криптогенного инсульта. Кроме того, повышение тропонина ассоциировалось с более старшим возрастом и более высоким NT-proBNP [32]. В post-hoc анализе исследования NEBRAS (NEart and BRain interfaces in Acute Stroke), изучавшем уровни сердечных биомаркеров и показатели МРТ сердца, повышенный уровень тропонина Т (у 21% из 233) был ассоциирован с выявлением патологических изменений (очагового фиброза) при контрастировании гадолинием, со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и наличием гипертрофии ЛЖ [29].

Определение уровней сердечного тропонина в динамике используется, чтобы отличить хроническое

повреждение миокарда от острого. По данным Scheitz J.F. et al. (2014), последнее связано с более высокой краткосрочной смертностью, а пороговое значение тропонина, после которого риск неблагоприятного прогноза возростал, составило 16 нг/л [31].

Однако в исследовании PRAISE-DZHК19 IDZNEB001 (Prediction of Acute Coronary Syndrome in Acute Ischemic Stroke) было продемонстрировано, что у пациентов с ИИ изменение высокочувствительного тропонина в динамике не связано с развитием ОИМ, и только уровни высокочувствительного тропонина в 5-10 раз превышающие норму были полезны для прогнозирования ИМ I типа [30].

Несмотря на все противоречия, определение уровня тропонина при поступлении входит в Американские рекомендации по лечению инсульта [33]. Однако его изолированное повышение не позволяет конкретно говорить о каком-либо определенном поражении сердца и требует проведения дополнительных исследований и более тщательного контроля таких пациентов.

Острый коронарный синдром (вследствие снижения коронарного кровотока или дестабилизации коронарной бляшки)

По данным крупного метаанализа, включавшего более 131 тыс. человек, риск ОИМ после инсульта составил 1,67 % в год, но при этом повторный ИИ являлся более частой причиной смерти, чем ИМ [34]. В другом крупном исследовании ИИ был независимо связан с высоким риском МАСЕ, особенно в течение первых 30 дней после неврологической катастрофы (ОР 25,0, 95 % ДИ 20,5–30,5), с последующим снижением в течение года [35]. Одним из потенциальных механизмов развития ОКС после инсульта является коронарный атеротромбоз, вызванный повышенной нестабильностью бляшек на фоне системного воспаления [36].

Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, включая постинсультный синдром такоубо

Исследования на животных моделях (мыши, крысы) показали, что экспериментально вызванный обширный ИИ сопровождался транзиторным снижением ФВ ЛЖ в течение 2 недель, а также кратковременным повышением высокочувствительного тропонина, брадикардией, снижением массы миокарда и признаками атрофии кардиомиоцитов [37, 38]. В другой работе через 8 недель после кратковременной окклюзии средней мозговой артерии у грызунов развивалась картина ХСН со снижением ФВ ЛЖ на 15 % по сравнению с группой контроля, с более высокой частотой сердечных сокращений, увеличением конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ [39].

Распространенность систолической и диастолической дисфункции ЛЖ в постинсультном периоде в исследованиях с участием людей сильно варьирует в разных исследованиях. Например, в исследовании SICFAIL частота выявления СН у пациентов с ишемическим инсультом составила 5,4 % (СНсФВ — 4,35 %) [40]. Частота выявления СН с низкой ФВ ЛЖ составляла от 0,78 до

15 % [40, 41]. Диастолическая дисфункция выявляется по разным данным у 23,3–59 % пациентов [40–42].

В настоящее время неясно, является ли обнаруженная в постинсультном периоде дисфункция ЛЖ действительно транзиторной и восстанавливается ли она со временем или приводит к развитию симптомной ХСН в будущем [14]. Например, в исследовании Sposato L.A. et al. (2020) у пациентов без ССЗ в анамнезе риск СН через 1 год после первого ОНМК был в 3,3 раза выше, чем у сопоставимой группы пациентов без ОНМК (95 % ДИ: от 3,1 до 3,7) [35]. Многие исследования не предоставляют данных о наличии или отсутствии ССЗ до инсульта.

Прогностически значимыми факторами риска развития и тяжести дисфункции ЛЖ после ОНМК являются: пожилой возраст, ССЗ в анамнезе, повышенные уровни сердечного тропонина [40], BNP и NT-proBNP [43], а также размер очага и его локализация [44]. В работе Dieplinger B. et al. (2017) уровни NT-proBNP были независимо связаны со смертностью от всех причин в течение 3 месяцев [45].

Крайне редкой и сложной для диагностики находкой является постинсультный СТ, риск развития которого повышен у лиц европеоидной расы, у женщин, у пожилых [40, 46, 47]. Его встречаемость, по данным разных исследований, составляет 0–0,42 % [15, 40, 46, 47]. Данный синдром обычно рассматривается как транзиторная дисфункция ЛЖ с постепенным восстановлением в течение нескольких месяцев [48]. Крупные исследования на основе регистров продемонстрировали, что острые неврологические состояния составляют самую большую группу физических триггеров СТ с наихудшими клиническими исходами и более медленным восстановлением функции ЛЖ [48].

Развитие вторичного по отношению к инсульту СТ является предиктором плохого прогноза, высокой летальности, в том числе госпитальной, плохим функциональным исходом [49, 50], а также связано с риском таких осложнений, как кардиогенный шок (ОШ 8,84, ДИ 4,07–19,17, $P < 0,001$), остановка сердца (ОШ 3,17, ДИ 1,57–6,42, $P = 0,001$) и венозная тромбоэмболия (ОШ 1,68, ДИ 1,14–2,47, $P = 0,008$) [49].

Точные патофизиологические механизмы СТ не установлены. В настоящее время наиболее вероятной представляется гипотеза о непосредственной катехоламин-индуцированной токсичности и вызванном ею спазме микрососудистого русла коронарных артерий [49]. Было установлено, что у пациентов с данным синдромом уровни катехоламинов в крови в 2–3 раза выше, чем у пациентов с ОИМ, и в 20 раз выше, чем в контрольной группе [50]. Особенностью постинсультного СТ часто является бессимптомное течение [51].

Любые изменения ЭКГ, сердечные аритмии, в том числе фибрилляция предсердий, обнаруженные после инсульта

Изменения ЭКГ после ОНМК встречаются по данным разных авторов от 46 до 79 % случаев [52, 53], но большинство отклонений ЭКГ являются преходящими и исчезают в течение 14 дней [53]. Самыми

распространенными аномалиями являются: удлинение интервала QTc (20–65 %), измененная морфология зубца T (16–40 %) и изменения сегмента ST (15–25 %), аритмии (28–36 %) [52–54]. Большинство пациентов имеют два и более патологических изменения [52]. Есть данные, что аномалии ЭКГ коррелируют с исходами. Так, удлиненный QTc по результатам регрессионного анализа и ЭКГ-признаки ишемии ($p=0,044$) показали себя независимыми предикторами плохого прогноза во время острой фазы инсульта [55]. При более долгосрочной оценке по результатам многофакторного анализа прогностическими факторами смерти в течение 90 дней были: ФП, атриовентрикулярная блокада, изменения сегмента ST и инверсия зубца T [56].

В среднем около трети от всех электрокардиографических изменений составляют аритмии [53], самая высокая вероятность возникновения которых приходится на первые сутки после инсульта [57]. Есть данные, что предикторами возникновения НРС в течение первых 3 дней после инсульта были пожилой возраст и высокий балл по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) [57]. Отмечено, что аритмии с увеличением частоты сердечных сокращений встречаются чаще, чем брадикардии [52, 57]. Частота возникновения ФП после ИИ, по разным данным, 5–32 % [52–54, 57, 58].

Для обозначения ФП, выявленной после инсульта или ТИА, в зарубежных источниках встречается термин AFDAS (atrial fibrillation detected after stroke and TIA). В эту категорию входит ФП как возникшая во время или после инсульта, так и, вероятно, существовавшая ранее, но выявленная только после инсульта [59]. Пациенты с ФП, выявленной после инсульта, по некоторым данным, имеют более низкий риск рецидива инсульта, реже страдают ССЗ в анамнезе [60, 61].

Известно, что 50 % всех ФП у пациентов с ОНМК и ТИА впервые выявляются после неврологических событий, в большинстве случаев эти НРС протекают бессимптомно и половина пароксизмов длится менее 30 сек [59]. Этим обусловлена необходимость длительного мониторинга ЭКГ в раннем постинсультном периоде.

Имеются данные о том, что локализация инсульта в правой островковой доле связана с более высокой частотой возникновения ФП, чем в левой (39 vs. 4 %) [62].

ФП, обнаруженная после ИИ, может иметь кардиогенный, нейрогенный или смешанный характер. К кардиогенным факторам относятся уже существующие ССЗ и ремоделирование предсердий, не выявленные ранее эпизоды ФП. Нейрогенные механизмы обусловлены изменениями левого предсердия на фоне системного воспаления и дисфункции автономной нервной системы в рамках ОНМК [63].

Несмотря на то, что большинство изменений ЭКГ имеют транзитный характер, ФП после инсульта может переходить в персистирующую и постоянную формы [64].

Fan X. et al. (2024) пришли к выводу, что необходимо определить фенотипы пациентов с ФП после ИИ с разной степенью риска, чтобы выяснить необходимость

и объем антикоагулянтной терапии у этих пациентов. Для этого необходимо проведение дальнейших исследований биомаркеров и паттернов нейровизуализации [64]. Для ФП после инсульта к настоящему времени разработано несколько прогностических моделей [65, 66], а также мультимодальный подход, включающий визуализацию, ЭКГ и биомаркеры (NTproBNP, галектин-3, ST2, остеопротегерин) [58], однако необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения их прогностической значимости.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — это ненасильственная смерть, развившаяся моментально или наступившая в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного. Теоретически, ВСС является одним из видов ИКС. Но на практике различить внезапную сердечную и нейрогенную смерти возможно после полного патологоанатомического исследования мозга и сердца, а также при условии имеющихся зарегистрированных ЭКГ. Случаи с развитием ВСС после инсульта могут ускользать от наблюдения из-за особенностей дизайна исследований [24].

Патогенез ИКС

Инсульт и ССЗ имеют общие факторы риска [67]: артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, а также курение, злоупотребление алкоголем, низкий уровень физической активности, стресс и др. Соответственно, пациенты, у которых имеются общие триггеры, подвержены высокому риску развития нарушений в оси «мозг-сердце».

Патогенетические механизмы ИКС в настоящее время продолжают активно изучаться (рис. 1). При ИИ происходит как истинное повреждение кардиомиоцитов, так и реактивное, потенциально обратимое изменение их структуры и функции.

Основной причиной повреждения сердца на фоне инсульта считается дисфункция автономной нервной системы, которая проявляется в снижении парасимпатической и усилении симпатической активностей. При этом парасимпатическая дисфункция более выражена, чем симпатическая гиперактивность. Эти изменения развиваются в острой фазе инсульта и сохраняются до полугода [68]. Сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатического доминирования в острой фазе ишемического инсульта проявляется в снижении вариабельности сердечного ритма и барорецепторного рефлекса [68] и повышением потребности миокарда в кислороде.

Вследствие усиления симпатических влияний на сердце происходит выброс катехоламинов, что опосредует электролитные и метаболические нарушения в кардиомиоцитах, ухудшение процессов релаксации [20]. В экспериментальных животных моделях инсульта наиболее значимые изменения миокарда были обнаружены в области левого предсердия вокруг легочных вен, где находится зона наибольшего симпатического влияния [69], что может способствовать развитию ФП.

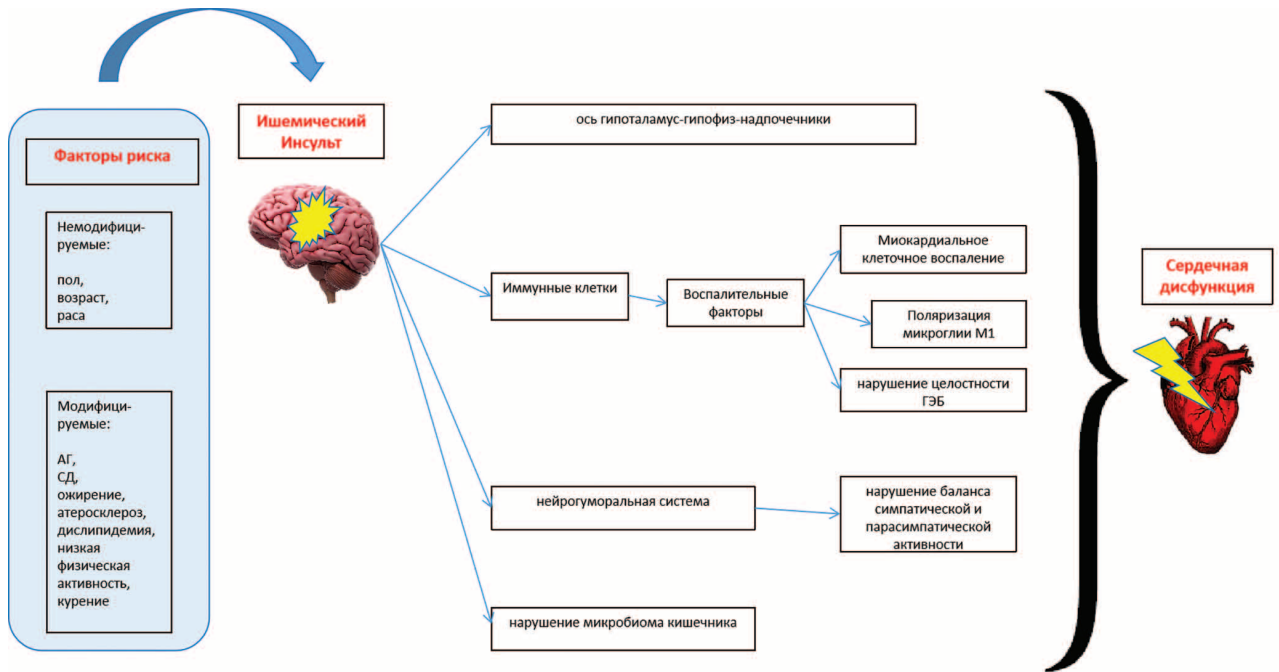
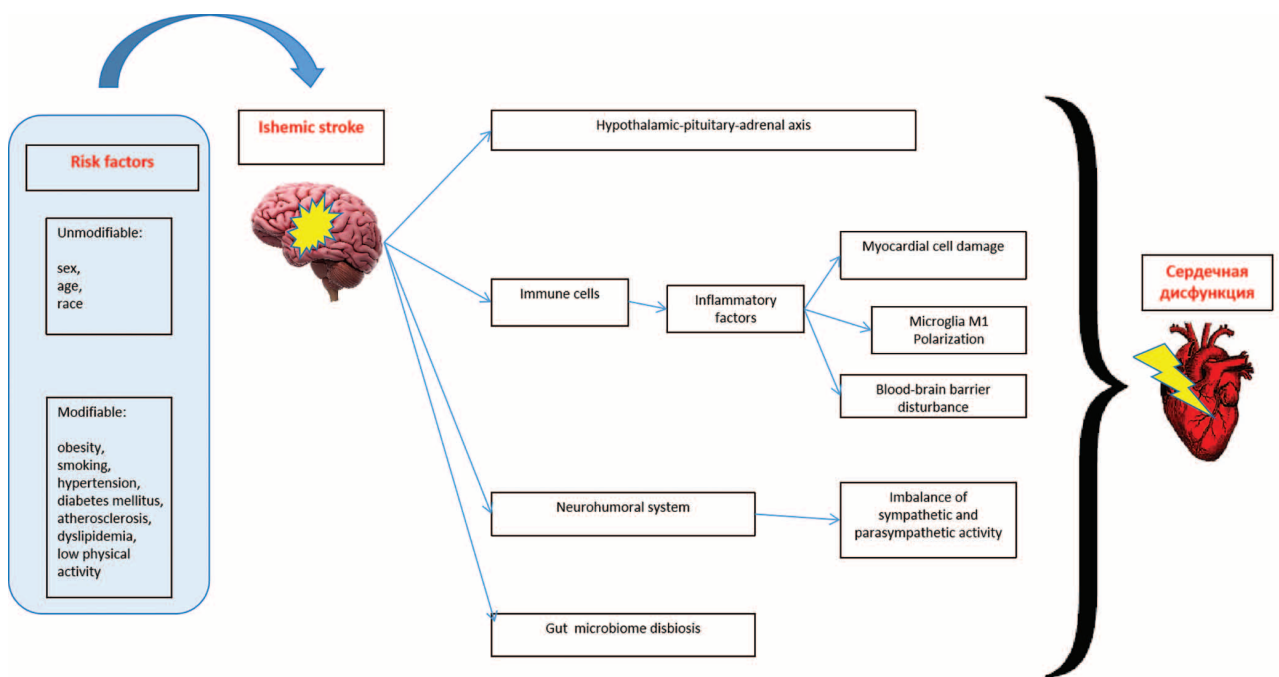


Рисунок 1. Патогенез инсультнокардиального синдрома



Picture 1. Heart-stroke syndrome pathogenesis.

Другие мышинные модели инсульта продемонстрировали, что повышенная периферическая симпатическая активность ассоциирована с развитием ИКС по типу СН со снижением ФВ ЛЖ и дилатации ЛЖ в течение 2 месяцев [39].

ОНМК сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатоадреналовой системы, что приводит к повышению уровня гормонов стресса, включая катехоламины и кортизол [68]. Было показано, что уровень сывороточного кортизола коррелирует с тяжестью инсульта и прогнозом, как краткосрочным, так и долгосрочным [70].

Как усиление симпатической активности, так и системная воспалительная реакция могут активировать процессы гиперкоагуляции, усиления активности тромбоцитов и нейтрофилов, апоптоза лимфоцитов и эндотелиальной дисфункции [71-73].

Относительно недавно появились результаты работ, подчеркивающие роль воспалительных реакций в возникновении ИКС. Кроме того, при ИИ значительно увеличивается макрофагальная инфильтрация сердечной мышцы, нарастают уровни воспалительных цитокинов, связанных с макрофагами, что в итоге приводит к развитию фиброза и гипертрофии миокарда [74, 38].

В качестве нового маркера системной воспалительной реакции в настоящее время активно изучается индекс системного иммунного воспаления (SII, формула расчета: $[(\text{нейтрофилы} \times \text{тромбоциты}/\text{лимфоциты})/1000]$), который показал себя как независимый предиктор развития рака [76]. В недавнем исследовании Нао Х. et al. (2024) данный индекс по результатам многофакторной логистической регрессии продемонстрировал предикторную ценность для ИКС (скорректированное ОШ 5,089 (95 % ДИ 1,981–15,74, $p = 0,002$) [77]. А в исследовании Weng Y. et al. (2021) индекс SII при ишемическом инсульте был связан с функциональным исходом [78]. Однако требуется большее количество исследований в целях подтверждения его прогностической ценности для ИКС.

Недавние данные также свидетельствуют о том, что в цереброкardiaльном взаимодействии играют роль микро-РНК [79] и кишечная микробиота [80]. Получены данные, что дефицит микро-РНК-126 тесно связан с СН, ФП, ИИ и, вероятно, с постинсультным поражением сердца [81].

Системное воспаление увеличивает проницаемость кишечника и способствует транслокации бактерий и эндотоксинов в кровоток, что усугубляет системную воспалительную реакцию и риск миокардиальных нарушений. У пациентов с ИИ выраженная кишечная дисфункция проявляется увеличением количества условно-патогенных бактерий и уменьшением количества пробиотиков. Тем не менее, точные механизмы влияния кишечной микробиоты на ИКС остаются не до конца изученными [64].

Стратификация риска ИКС

С учетом бремени сердечно-сосудистых заболеваний и неврологических катастроф проблема постинсультного поражения сердца и динамики прогрессирования уже существующих ССЗ, является остроактуальной. Несмотря на накопленные к настоящему времени знания о взаимодействии оси «мозг — сердце», множество вопросов остаются нерешенными и требующими большего количества оригинальных исследований. Помимо терминологии и классификации, стратификации риска и прогноза, представляется необходимым описание отдельных фенотипов среди пациентов с развившимся ИКС.

Интересные результаты предоставляет ретроспективное исследование с использованием электронной базы данных VISTA. В него вошли более 12 тыс. пациентов. С помощью иерархического кластерного анализа они были разделены на 5 профилей в соответствии с имеющимися факторами риска ИКС и риска ранней смертности после ОНМК: Профиль 1 («пожилой с ФП»), Профиль 2 («молодой курильщик»), Профиль 3 («молодой»), Профиль 4 («с сопутствующими ССЗ») и Профиль 5 («с артериальной гипертензией и атеросклерозом»). Профили 4 и 1 показали самый высокий риск ИКС (скорректированное ОР (95 % ДИ): 2,01 (1,70–2,38) и 1,26 (1,05–1,51), соответственно, по сравнению с Профилем 3). Профили 5 и 2 имели умеренный риск, а Профиль 3 — самый низкий. Профиль 5 имел самый

высокий риск остановки сердца и дыхания (скорректированное ОР (95 % ДИ): 2,99 (1,22–7,34)), а самый высокий 90-дневный риск смертности наблюдался в Профилях 5 и 4 [82]. Такое деление пациентов на профили или фенотипы может быть полезным для разработки алгоритмов диагностики и подходов к лечению, но требует большей доказательной базы и продолжения работы в этом направлении.

Заключение

Таким образом, данные анализа публикаций подчеркивают, что инсульт — это не изолированное повреждение мозга, а мультисистемная проблема, требующая комплексного подхода в каждом конкретном случае.

К настоящему времени множество вопросов, касающихся ухудшения функции сердца на фоне ИИ, остаются нерешенными: отсутствует единая терминология, нет утвержденной классификации. Кроме того, требует внимания разработка шкал для стратификации риска и определение алгоритмов лечения в соответствии с разными фенотипами ИКС. Необходимо проведение большего количества работ с длительным периодом наблюдения, поскольку остается неясно, в каких случаях ИКС ограничен по времени и регрессирует, а в каких — прогрессирует с развитием тяжелых осложнений, например, симптомной ХСН. Вероятно, по аналогии с кардиоренальным синдромом, возможно деление ИКС на острый и хронический.

Для сокращения пробелов в знаниях и усовершенствования тактики ведения пациентов с поражением сердца после инсульта необходимы совместные исследовательские инициативы под руководством междисциплинарных команд кардиологов и неврологов.

Вклад авторов:

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

Столбова С.К.: существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи

Резник Е.В.: существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр и редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования

Голухов Г.Н.: критический пересмотр и редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования

Author Contribution:

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

Stolbova S.K.: important contribution to the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of the data, writing of the article

Reznik E.V.: important contribution to the concept and design of the study, critical revision and editing of the article, final approval of the version of the article for publication

Golukhov G.N.: critical revision and editing of the article, final approval of the version of the article for publication

Список литературы/ References:


1. Здравоохранение в России. М., Росстат. 2023. [Электронный ресурс]. URL: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2023.pdf> (дата обращения: 21.08.2025).

- Healthcare in Russia. M., Rosstat. 2023. [Electronic resource] URL: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf> (date of the application: 21.08.2025) [In Russian]
2. Десять основных причин смерти. Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 21.08.2025).
The top 10 causes of death. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (date of the application: 21.08.2025) [In Russian]
 3. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol*. 2024 Sep 13;zwae281. doi: 10.1093/eurjpc/zwae281.
 4. Scott CA, Li L, Rothwell PM. Diverging Temporal Trends in Stroke Incidence in Younger vs Older People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022 Oct 1;79(10):1036-1048. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1520.
 5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. etc. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628> [In Russian]
 6. Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J et al. Risk of Stroke in Patients With Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study. *Stroke*. 2017 May;48(5):1161-1168. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016022.
 7. Tai YH, Chang CC, Yeh CC et al. Long-Term Risk of Stroke and Poststroke Outcomes in Patients with Heart Failure: Two Nationwide Studies. *Clin Epidemiol*. 2020 Nov 5;12:1235-1244. doi: 10.2147/CLEP.S261179.
 8. Sartipy U, Dahlström U, Fu M et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug;5(8):565-574. doi: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
 9. Chen X, Savarese G, Dahlström U et al. Age-dependent differences in clinical phenotype and prognosis in heart failure with mid-range ejection compared with heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019 Dec;108(12):1394-1405. doi: 10.1007/s00392-019-01477-z.
 10. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(2):93-106. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106>
Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(2):93-106. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106> [In Russian]
 11. Alerić I, Katalinić D, Krpan M. Cardiopulmonary Interactions with Consecutive Pulmonary Abnormalities in Patients with Chronic Heart Failure. *Acta Clin Croat*. 2017 Sep;56(3):526-535. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.20.
 12. Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г. и др. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. *Кардиология*. 2020;60(5):90–99. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n920>
Stolbova S.K., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G. etc. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. *Kardiologia*. 2020;60(5):90–99. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n920> [In Russian]
 13. Ерусланова К.А., Мхитарян Э.А., Изюмов А.Д. и др. Кардиocereбральный синдром при хронической сердечной недостаточности. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):26-30. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-26-30>
Eruslanova K.A., Mkhitarjan E.A., Izyumov A.D. etc. Cardio-cerebral syndrome in patients with chronic heart failure. *Russian neurological journal*. 2022;27(1):26-30 <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-26-30> [In Russian]
 14. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J et al. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2022 Sep 6; 11(17):e026528. doi: 10.1161/JAHA.122.026528.
 15. Buckley BJR, Harrison SL, Hill A et al. Stroke-Heart Syndrome: Incidence and Clinical Outcomes of Cardiac Complications Following Stroke. *Stroke*. 2022 May;53(5):1759-1763. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037316.
 16. Jung JM, Kim JG, Kim JB et al. Takotsubo-Like Myocardial Dysfunction in Ischemic Stroke: A Hospital-Based Registry and Systematic Literature Review. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2729-2736. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014304.
 17. Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J*. 1947 Jun;33(6):796-806. doi: 10.1016/0002-8703(47)90025-2.
 18. Боголепов Н.К. Апоплектиформный синдром при инфаркте миокарда. 1949. *Клин мед.*; 3: 36.
Bogolepov N.K. Apoplectiform syndrome in myocardial infarction. 1949. *Klin med.*; 3: 36 [In Russian]
 19. Боголепов Н.К. Церебральные кризы и инсульт. М 1971; 254–261
Bogolepov N.K. Cerebral crises and stroke. М 1971; 254–261 [In Russian]
 20. Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W et al. Stroke-heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms. *Lancet Neurol*. 2018 Dec;17(12):1109–1120. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30336-3.
 21. Mihalovic M, Tousek P. Myocardial Injury after Stroke. *J Clin Med*. 2021 Dec 21;11(1):2. doi: 10.3390/jcm11010002.
 22. Ishiguchi H, Huang B, El-Bouri WK et al.; VISTA Collaborators †. Mortality Risk in Patients With Cardiac Complications Following Ischemic Stroke: A Report From the Virtual International Stroke Trials Archive. *J Am Heart Assoc*. 2024 Dec 3;13(23):e036799. doi: 10.1161/JAHA.124.036799.
 23. Bucci T, Choi SE, Tsang CT et al. Incident dementia in ischaemic stroke patients with early cardiac complications: A propensity-score matched cohort study. *Eur Stroke J*. 2025 Jun;10(2):541-551. doi: 10.1177/23969873241293573.
 24. Sposato LA, Hiltz MJ, Aspberg S et al. World Stroke Organisation Brain & Heart Task Force. Post-Stroke Cardiovascular Complications and Neurogenic Cardiac Injury: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 8;76(23):2768–2785. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.009.
 25. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике. *Клиническая практика*. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309
Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-Coronarogenic Causes of Increased Cardiac Troponins in Clinical Practice. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309 [In Russian]
 26. Broersen LHA, Stengl H, Nolte CH et al. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin and Risk of Stroke in 96702 Individuals: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1085-1093. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028323.

27. Krause T, Werner K, Fiebach JB et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury. *Ann Neurol*. 2017 Apr;81(4):502-511. doi: 10.1002/ana.24906.
28. Scheitz JF, Lim J, Broersen LHA et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2021 May 18;10(10):e018326. doi: 10.1161/JAHA.120.018326.
29. von Rennenberg R, Herm J, Krause T et al. Elevation of cardiac biomarkers in stroke is associated with pathological findings on cardiac MRI—results of the HEart and BRain interfaces in Acute Stroke study. *Int J Stroke*. 2023 Feb;18(2):180-186. doi: 10.1177/17474930221095698.
30. Nolte CH, von Rennenberg R, Litmeier S et al. Type 1 Myocardial Infarction in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2024 Jul 1;81(7):703-711. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1552.
31. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 20;177(3):886-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.036.
32. Prandin G, Caruso P, Furlan G et al. Troponin levels in transient ischemic attack and ischemic stroke: does “transient” in your brain mean “better” for your heart? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Sep;33(9):107844. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107844.
33. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
34. Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM et al. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 18;7(2):e007267. doi: 10.1161/JAHA.117.007267.
35. Sposato LA, Lam M, Allen B et al. First-ever ischemic stroke and increased risk of incident heart disease in older adults. *Neurology*. 2020 Apr 14;94(15):e1559-e1570. doi: 10.1212/WNL.00000000000009234.
36. Mitrică M, Lorusso L, Badea AA et al. The Hidden Heart: Exploring Cardiac Damage Post-Stroke: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Oct 16;60(10):1699. doi: 10.3390/medicina60101699.
37. Veltkamp R, Uhlmann S, Marinescu M et al. Experimental ischaemic stroke induces transient cardiac atrophy and dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Feb;10(1):54-62. doi: 10.1002/jcsm.12335.
38. Vornholz L, Nienhaus F, Gliem M et al. Acute Heart Failure After Reperfused Ischemic Stroke: Association With Systemic and Cardiac Inflammatory Responses. *Front Physiol*. 2021 Dec 21;12:782760. doi: 10.3389/fphys.2021.782760.
39. Bieber M, Werner RA, Tanai E et al. Stroke-induced chronic systolic dysfunction driven by sympathetic overactivity. *Ann Neurol*. 2017 Nov;82(5):729-743. doi: 10.1002/ana.25073.
40. Heuschmann PU, Montellano FA, Ungethüm K et al. Prevalence and determinants of systolic and diastolic cardiac dysfunction and heart failure in acute ischemic stroke patients: The SICFAIL study. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1117-1129. doi: 10.1002/ehf2.13145.
41. Hassan MS, Mire Waberi M, Osman Sidow N et al. Analysis of Echocardiographic Findings of Patients with Acute Ischemic Stroke Admitted to a Tertiary Care Hospital in Mogadishu, Somalia. *Int J Gen Med*. 2023 Jul 7;16:2887-2895. doi: 10.2147/IJGM.S414014.
42. Park HK, Kim BJ, Yoon CH et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ischemic Stroke: Functional and Vascular Outcomes. *J Stroke*. 2016 May;18(2):195-202. doi: 10.5853/jos.2015.01697.
43. Xu C, Zheng A, He T et al. Brain-Heart Axis and Biomarkers of Cardiac Damage and Dysfunction after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 28;21(7):2347. doi: 10.3390/ijms21072347.
44. Hermanns N, Wroblewski V, Bascuñana P et al. Molecular imaging of the brain-heart axis provides insights into cardiac dysfunction after cerebral ischemia. *Basic Res Cardiol*. 2022 Oct 24;117(1):52. doi: 10.1007/s00395-022-00961-4.
45. Dieplinger B, Bocksrucker C, Egger M et al. Prognostic Value of Inflammatory and Cardiovascular Biomarkers for Prediction of 90-Day All-Cause Mortality after Acute Ischemic Stroke—Results from the Linz Stroke Unit Study. *Clin Chem*. 2017 Jun;63(6):1101-1109. doi: 10.1373/clinchem.2016.269969.
46. Patel U, Desai R, Faisaluddin M et al. Prevalence and impact of takotsubo syndrome in hospitalizations for acute ischemic stroke. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021 Nov 9;35(2):156-161. doi: 10.1080/08998280.2021.1995932.
47. Jung JM, Kim JG, Kim JB et al. Takotsubo-Like Myocardial Dysfunction in Ischemic Stroke: A Hospital-Based Registry and Systematic Literature Review. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2729-2736. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014304.
48. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 21;72(8):874-882. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.016.
49. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation*. 2017 Jun 13;135(24):2426-2441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.
50. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa043046. PMID: 15703419.
51. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008 Nov;64(5):547-54. doi: 10.1002/ana.21459.
52. Zeng Z, Wang Q, Yu Y et al. Assessing electrocardiogram changes after ischemic stroke with artificial intelligence. *PLoS One*. 2022 Dec 27;17(12):e0279706. doi: 10.1371/journal.pone.0279706.
53. Daniele O, Caravaglios G, Fierro B et al. Stroke and cardiac arrhythmias. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002 Jan-Feb;11(1):28-33. doi: 10.1053/jscd.2002.123972.
54. Ishiguchi H, Huang B, El-Bouri WK et al. VISTA Collaborators †. Mortality Risk in Patients With Cardiac Complications Following Ischemic Stroke: A Report From the Virtual International Stroke Trials Archive. *J Am Heart Assoc*. 2024 Dec 3;13(23):e036799. doi: 10.1161/JAHA.124.036799.
55. Hjalmarsson C, Bokemark L, Fredriksson S et al. Can prolonged QTc and cTNT level predict the acute and long-term prognosis of stroke? *Int J Cardiol*. 2012 Mar 22;155(3):414-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.042.
56. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci*. 2005 Jul 15;234(1-2):99-103. doi: 10.1016/j.jns.2005.03.039.
57. Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N et al. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors—a systematic, prospective analysis. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):2892-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.664318.
58. Garnier L, Duloquin G, Meloux A et al. Multimodal Approach for the Prediction of Atrial Fibrillation Detected After Stroke: SAFAS Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 13;9:949213. doi: 10.3389/fcvm.2022.949213.
59. Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):28-37. doi: 10.1097/WCO.0000000000000410.

60. Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE et al. PARADISE Study Group. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology*. 2018 Mar 13;90(11):e924-e931. doi: 10.1212/WNL.0000000000005126.
61. Fridman S, Jimenez-Ruiz A, Vargas-Gonzalez JC et al. Differences between Atrial Fibrillation Detected before and after Stroke and TIA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(2):152-157. doi: 10.1159/000520101.
62. Min J, Young G, Umar A et al. Neurogenic cardiac outcome in patients after acute ischemic stroke: The brain and heart connection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 Dec;31(12):106859. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106859.
63. Sposato LA, Hilz MJ, Asperg S et al.; World Stroke Organisation Brain & Heart Task Force. Post-Stroke Cardiovascular Complications and Neurogenic Cardiac Injury: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 8;76(23):2768-2785. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.009.
64. Fan X, Cao J, Li M et al. Stroke Related Brain-Heart Crosstalk: Pathophysiology, Clinical Implications, and Underlying Mechanisms. *Adv Sci (Weinh)*. 2024 Apr;11(14):e2307698. doi: 10.1002/adv.202307698.
65. Poh MQW, Tham CH, Chee JDMS et al. Predicting Atrial Fibrillation after Ischemic Stroke: Clinical, Genetics, and Electrocardiogram Modeling. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2023;13(1):9-17. doi: 10.1159/000528516.
66. Pang M, Li Z, Sun L et al. A nomogram for predicting atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2022 Oct 14;13:1005885. doi: 10.3389/fneur.2022.1005885.
67. Deng G, Chu YH, Xiao J et al. Risk Factors, Pathophysiologic Mechanisms, and Potential Treatment Strategies of Futile Recanalization after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Aging Dis*. 2023 Dec 1;14(6):2096-2112. doi: 10.14336/AD.2023.0321-1.
68. Wang W, Wang M, Ma C et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation attenuates stroke-heart syndrome: The role of parasympathetic activity. *Exp Neurol*. 2025 Mar;385:115094. doi: 10.1016/j.expneurol.2024.115094.
69. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2032-2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
70. Saini G, Kaur K, Bhatia L et al. Single Serum Cortisol Value as a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *Cureus*. 2023 Jun 24; 15(6):e40887. doi: 10.7759/cureus.40887.
71. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849.
72. Dhanesha N, Patel RB, Doddapattar P et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thromboinflammation: therapeutic implications for ischemic stroke. *Blood*. 2022 Feb 24;139(8):1234-1245. doi: 10.1182/blood.2021012322.
73. Kim M, Kim SD, Kim KI et al. Dynamics of T Lymphocyte between the Periphery and the Brain from the Acute to the Chronic Phase Following Ischemic Stroke in Mice. *Exp Neurobiol*. 2021 Apr 30; 30(2):155-169. doi: 10.5607/en20062.
74. Yan T, Chen Z, Chopp M et al. Inflammatory responses mediate brain-heart interaction after ischemic stroke in adult mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Jun;40(6):1213-1229. doi: 10.1177/0271678X18813317.
75. Wang M, Peng Y. Advances in brain-heart syndrome: Attention to cardiac complications after ischemic stroke. *Front Mol Neurosci*. 2022 Nov 24;15:1053478. doi: 10.3389/fnmol.2022.1053478.
76. Fest J, Ruiters R, Mulder M et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-A population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):692-698. doi: 10.1002/ijc.32303.
77. Hao X, Zhu M, Sun Z et al. Systemic immune-inflammation index is associated with cardiac complications following acute ischemic stroke: A retrospective single-center study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024 Jun;241:108285. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108285.
78. Weng Y, Zeng T, Huang H et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts 3-Month Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Clin Interv Aging*. 2021 May 20;16:877-886. doi: 10.2147/CIA.S311047.
79. Chen J, Cui C, Yang X et al. MiR-126 Affects Brain-Heart Interaction after Cerebral Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2017 Aug;8(4):374-385. doi: 10.1007/s12975-017-0520-z.
80. Wang M, Peng Y. Advances in brain-heart syndrome: Attention to cardiac complications after ischemic stroke. *Front Mol Neurosci*. 2022 Nov 24;15:1053478. doi: 10.3389/fnmol.2022.1053478.
81. Wang S, Aurora AB, Johnson BA et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008 Aug;15(2):261-71. doi: 10.1016/j.devcel.2008.07.002.
82. Ishiguchi H, Huang B, El-Bouri WK et al. Stroke-heart syndrome and early mortality in patients with acute ischaemic stroke using hierarchical cluster analysis: An individual patient data pooled analysis from the VISTA database. *Eur Stroke J*. 2025 Jun;10(2):478-486. doi: 10.1177/23969873241290440.


Информация об авторах

Столбова Софья Константиновна  — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: stolbova.msk@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-099X>

Резник Елена Владимировна — д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Голухов Георгий Натанович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, президент ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ г. Москвы», Москва, e-mail: 5696272@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>

Author information

Sophia K. Stolbova  — PhD, Assistant lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2 of Institute of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: stolbova.msk@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-099X>

Elena V. Reznik — MD, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2 of Institute of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

George N. Golukhov — MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, President of State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City "City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Healthcare Department", Moscow, e-mail: 5696272@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-415-425

УДК 616.36-003.826-085.825.1

EDN: VATKXM



**Али Мохамед Али Исмаил¹, Саллам Али С.Саллам^{2,3},
Ибрагим Абдельрафея Салем⁴, Асмаа М. Аль-Эмрани⁵, Момен ЭЛСайед ЭЛСагер⁶,
Амира Хассан Абдельазиз⁷, Ахмед Ясир Мостафа Маруф⁸, Рами Салама Драз^{1,9}**

¹— Кафедра физиотерапии при сердечно-сосудистых/респираторных заболеваниях и гериатрии, факультет физиотерапии, Каирский университет, Гиза, Египет

²— Кафедра фундаментальных наук, факультет физиотерапии, Университет Южной Долины, Кена, Египет

³— Директор программы физиотерапии, Университет Южной Долины, Кена, Египет

⁴— Кафедра физиотерапии в педиатрии и хирургии, факультет физиотерапии, Современный университет технологий и информации, Каир, Египет

⁵— Кафедра физиотерапии внутренних болезней и гериатрии, факультет физиотерапии, Октябрьский университет современных наук и искусств, город им. 6 Октября, Египет

⁶— Кафедра физиотерапии, факультет смежных медицинских наук, Университет Исра, Амман, Иордания

⁷— Кафедра физиотерапии для женского здоровья, факультет физиотерапии, Канадский университет Ахрама (ACU), Гиза, Египет

⁸— Кафедра физиотерапии, факультет смежных медицинских наук, Филадельфийский университет, Амман, Иордания

⁹— Кафедра сердечно-сосудистой, легочной и гериатрической медицины, факультет физиотерапии, Фаросский университет, Александрия, Египет

ФЕРМЕНТЫ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ОТВЕТ НА ПИРАМИДАЛЬНУЮ АЭРОБНУЮ ТРЕНИРОВКУ В СРАВНЕНИИ С НЕПРЕРЫВНОЙ АЭРОБНОЙ ТРЕНИРОВКОЙ

**Ali Mohamed Ali Ismail¹, Sallam Ali S. Sallam^{2,3}, Ibrahim Abdelrafea Salem⁴,
Asmaa M. Al-Emrany⁵, Momen ELsaied ELsagher⁶, Amira Hassan Abdelaziz⁷,
Ahmed Yasser Mostafa Marouf⁸, Ramy Salama Draz^{1,9}**

¹— Department of Physical Therapy for Cardiovascular/Respiratory Disorder and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Cairo University, Giza, Egypt

²— Department of Basic Science, Faculty of Physical Therapy, South Valley University, Qena, Egypt

³— Director of Physical Therapy Program, South Valley National university, Qena, Egypt

⁴— Department of Physical Therapy for Pediatrics and its Surgeries, Faculty of physical therapy, Modern University for Technology and Information, Cairo, Egypt

⁵— Department of Physical Therapy for Internal Medicine and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, October University for Modern Sciences and Arts, 6th of October, Egypt

⁶— Department of Physical Therapy, Faculty of Allied Medical Sciences, Isra University, Amman, Jordan

⁷— Department of Physical Therapy For Women Health, Faculty of Physical Therapy, Ahram Canadian University(ACU), Giza, Egypt

⁸— Bachelor of Physical Therapy, Department of Physical Therapy, Faculty of Allied Medical Sciences Philadelphia University, Amman, Jordan

⁹— Department of Cardiovascular Pulmonary and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Pharos University, Alexandria, Egypt

Liver Enzymes in Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases: Response to Pyramidal Versus Continuous Aerobic Training

Аннотация

Цель. Исследовалось влияние выбора типа тренировки (консервативная нефармакологическая терапия первой линии при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)) на улучшение показателей ферментов печени. Проведено сравнительное исследование, направленное на оценку ответа ферментов печени на пирамидальные упражнения с повышающейся интенсивностью (интервальные) в сравнении с непрерывными аэробными упражнениями у пациенток женского пола с НАЖБП. **Материалы и методы.** 38 участниц с НАЖБП рандомизировали в группу пирамидальных тренировок (n=19) и группу непрерывных тренировок средней интенсивности (n=19). Участницы обеих групп соблюдали рассчитанную на 12 недель диету с низким потреблением калорий и выполняли упражнения три раза в неделю. В дополнение к измерению индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) у пациенток с НАЖБП определяли уровни сывороточной аланинтрансаминазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), аспаратаминотрансферазы (АСТ), триглицеридов (ТГ) и гаммаглутаминтрансферазы (ГГТ) на исходном уровне и через 12 недель. **Результаты.** По завершении обеих программ тренировок наблюдались заметные улучшения. Пирамидальные аэробные упражнения привели к более существенным и заметным улучшениям показателей по сравнению со вторым типом тренировок (аэробные тренировки умеренной интенсивности). **Заключение.** Оба типа тренировок (аэробные тренировки умеренной интенсивности или пирамидальные упражнения) существенно улучшили показатели АЛТ, ИМТ, АСТ, ЛПВП, ГГТ, ЩФ, ОТ и ТГ у пациенток с НАЖБП, при этом пирамидальные тренировки оказались более эффективными по сравнению с непрерывными упражнениями умеренной интенсивности.

Ключевые слова: Пирамидальные упражнения, аэробные упражнения, ферменты печени, липидный профиль, неалкогольная жировая болезнь печени

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

Было получено согласие пациенток с НАЖБП на участие в исследовании, медицинское/клиническое исследование одобрено этическим комитетом (P.T.R.E.C/012/004669), также применялись универсальные рекомендации Хельсинской декларации. В этом исследовании НАЖБП период, рассчитанный для программы тренировок (пирамидальные и непрерывные аэробные тренировки), составил с 1 августа 2024 г. по 28 февраля 2025 г.

Статья получена 10.03.2025 г.

Одобрена рецензентом 30.06.2025 г.

Принята к публикации 08.07.2025 г.

Для цитирования: Али Мохамед Али Исмаил, Саллам Али С.Саллам, Ибрагим Абдельрафея Салем и др. ФЕРМЕНТЫ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ОТВЕТ НА ПИРАМИДАЛЬНУЮ АЭРОБНУЮ ТРЕНИРОВКУ В СРАВНЕНИИ С НЕПРЕРЫВНОЙ АЭРОБНОЙ ТРЕНИРОВКОЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 415-425. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-415-425. EDN: VATKXM

Abstract

Purpose: The effect of choosing the type of exercise — the first-line conservative non-pharmacological therapy in managing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — on improving liver enzymes has not been fully investigated.: This was a comparative trial aimed to examine the response of liver enzymes to pyramidal progressive-intensity (interval) versus continuous moderate-intensity aerobic training in NAFLD women. **Materials and Methods:** Thirty-eight NAFLD women were randomized into a pyramidal training group (n=19) and a group of continuous moderate-intensity exercise (n=19). Both groups followed a reviewed 12-week low-calorie diet and received exercise training thrice weekly. Besides body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC), NAFLD patients' serum alanine transaminase enzyme (ALTE), alkaline phosphatase enzyme (ALPE), high-density lipoprotein (HDL), aspartate transaminase enzyme (ASTE), triglycerides (TGs), and gamma-glutamyl-transpeptidase enzyme (GGTE) were assessed before and after 12 weeks. **Results:** Significant improvements in all outcomes occurred after finishing both training forms. The pyramidal aerobic form produced more significant and pronounced improvements in the tested outcomes compared to the other form of exercise, moderate-intensity aerobic exercise. **Conclusion:** Both training forms, moderate-intensity aerobic exercise or pyramidal training, significantly improved NAFLD patients' ALTE, BMI, ASTE, HDL, GGTE, AC, ALPE, and TGs, but the pyramidal form of exercise is more efficient than the continuous moderate-intensity form.

Key words: pyramidal exercise; aerobic exercise; liver enzymes; lipid profile; non-alcoholic fatty liver disease

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

Consenting of NAFLD women, ethical approval of conducting medical/clinical research (P.T.R.E.C/012/004669), and universal recommendations of Helsinki were applied. In this NAFLD trial, the period designed for conducting the exercise program (pyramidal versus continuous aerobic exercises) was from 1st August 2024 to 28 February 2025.

Article received on 10.03.2025

Reviewer approved 30.06.2025

Accepted for publication on 08.07.2025

For citation: Ali Mohamed Ali Ismail, Sallam Ali S. Sallam, Ibrahim Abdelrafea Salem et al. Liver Enzymes in Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases: Response to Pyramidal Versus Continuous Aerobic Training. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 415-425. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-415-425. EDN: VATKXM

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой локальное отложение в гепатоцитах печени жира, количество которого превышает 5 % массы гепатоцитов. Диагноз НАЖБП верифицируется при наличии жировых включений (стеатоза) в более чем 5 % печеночных клеток [1-3]. По оценкам, распространенность НАЖБП составляет 47 случаев/пациентов на 1000 человек [4].

Патогенез НАЖБП может быть связан с факторами генетической предрасположенности и (или) такими клиническими условиями, как инсулинорезистентность, метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2-го типа [5]. Такие условия могут ускорить накопление крупнокапельного жира в гепатоцитах, что может сопровождаться местным воспалением, повреждением и фиброзом печени. Фиброз нарушает нормальную архитектуру печени и приводит к её дисфункции. Вызванное фиброзом поражение печени может способствовать развитию цирроза печени и повышать риск злокачественной трансформации в гепатоклеточную карциному [6].

Принимая во внимание отсутствие эффективных/одобренных лекарственных препаратов, НАЖБП, без лечения может ускорить развитие сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, привести к снижению работоспособности и качества жизни пациентов, а также к возникновению чувства усталости/истощения [7].

Внесение изменений в образ жизни (выполнение упражнений со снижением количества потребляемых калорий или потреблением того же количества калорий) считается начальным и основным шагом в лечении НАЖБП [8]. Упражнения, как основное изменение образа жизни для лечения НАЖБП в настоящее время применяются в основном в виде аэробных тренировок [9]. Аэробные упражнения, в частности ходьба, являются недорогим нефармакологическим вариантом, простым инструментом тренировок, доступным пациентам с НАЖБП, которые можно выполнять независимо без привязки к месту. Такие упражнения способствуют улучшению при сердечно-сосудистых осложнениях, связанных с НАЖБП. Несмотря на такие хорошие характеристики аэробных упражнений, выполнение упражнений в стандартной, непрерывной форме может вызывать быстрое утомление или дискомфорт (вследствие истощения запасов гликогена и (или) чрезмерного использования медленно сокращающихся мышечных волокон) и плохое соблюдение режима тренировок в долгосрочной перспективе [10].

С другой стороны, пирамидальные тренировки (форма аэробных упражнений, которые выполняются с перерывами с постепенным увеличением интенсивности от низкой до высокой в рамках одного занятия) — это относительно новый тип упражнений, которые могут использоваться для снижения факторов сердечно-сосудистого риска. Сочетанием низкой интенсивности (направлена на использование местных

запасов жира в качестве источника энергии) и высокой интенсивности (направлена на использование углеводов в качестве источника энергии и избегание чрезмерного использования медленно сокращающихся мышечных волокон) объясняется предпочтение использования пирамидальной тренировки по сравнению с другими формами упражнений (например упражнения низкой или умеренной интенсивности) в снижении сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение и дислипидемия [11].

Однако наиболее эффективные характеристики упражнений (необходимая частота, тип, интенсивность и общая продолжительность тренировки) для улучшения состояния при НАЖБП остаются неясными. Более того, учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, вызывающих НАЖБП, влияние выбора типа упражнений на ферменты печени не было изучено в достаточной степени, особенно что касается пирамидальной тренировки. Таким образом, цель этого сравнительного исследования заключалась в изучении ответа ферментов печени на пирамидальные упражнения по сравнению с непрерывными аэробными тренировками средней интенсивности у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

Дизайн

Рандомизированное, контролируемое исследование пирамидальных упражнений в сравнении с аэробными тренировками.

Место проведения

Амбулаторное терапевтическое отделение при больнице Мит-Гамр.

Критерии включения

Диагноз НАЖБП подтвержден гастроэнтерологом и врачом лучевой диагностики по результатам выполнения УЗИ брюшной полости. УЗИ показало наличие жирового гепатоза без признаков вторичных причин, таких как потребление алкоголя или вирусный гепатит. Для участия в исследовании были приглашены пациентки (38 женщин) в возрасте от 37 лет до 51 года с индексом массы тела (ИМТ) от 30 кг/м² до 35 кг/м².

Критерии исключения

Наличие ортопедических операций, деформаций и травм, которые ограничивают точное выполнение упражнений, не позволяло пациентам принимать участие в этом исследовании тренировок. Кроме того, не допускались к участию пациентки, недавно принимавшие или принимающие участие в исследованиях тренировок либо в исследованиях с потерей веса. Сердечно-сосудистые, метаболические, системные, эндокринные, аутоиммунные, психические, неврологические, почечные, вирусные или злокачественные

заболевания не позволяли пациентам принимать участие в этом исследовании упражнений. Кроме того, авторы исключили участие беременных или кормящих женщин.

Рандомизация

Запечатанные конверты с именами и фамилиями участниц с НАЖБП были подготовлены физиотерапевтом, который не принимал участие в испытании в качестве автора и не был заинтересован в выяснении причины рандомизации женщин. Этот физиотерапевт случайным образом распределил женщин с НАЖБП в группу пирамидальных тренировок (РТГ, $n=19$) и группу непрерывных аэробных упражнений (GSAE, $n=19$) (рисунки 1). Занятия в обеих группах проводились три раза в неделю в течение 12 недель. Кроме того, участницы обеих групп следовали пересмотренной низкокалорийной диете. Перед началом пирамидальной тренировки или непрерывных аэробных упражнений независимый исследователь вскрыл запечатанные конверты.

Вмешательства

Низкокалорийная диета

Участницы придерживались низкокалорийной диеты, проверенной последним автором, после вычитания 500 килокалорий из показателей уровня метаболизма в покое (RMR) у женщин. Уравнение Харриса — Бенедикта — уравнение для оценки RMR — использовали следующим образом: $RMR = 655,1 + (9,59 \times \text{масса тела женщин с НАЖБП, кг}) + (1,85 \times \text{рост женщин с НАЖБП, см}) - (4,67 \times \text{возраст женщин с НАЖБП, лет})$ [12]. Помимо жиров (20–30%), в состав низкокалорийной диеты женщин с НАЖБП входили углеводы (55–65%) и белки (10–15%) [13].

Пациенткам с НАЖБП было рекомендовано пить большое количество питьевой воды или свежих напитков с низким содержанием углеводов. Всем пациенткам с НАЖБП раздали таблицы с указанием уровня/количества углеводов в различных продуктах, таких как овощи и молочные продукты. Предоставленные таблицы содержания углеводов в вариантах и планах питания соответствовали индивидуальным предпочтениям пациенток с НАЖБП.

Аэробная тренировка (непрерывные упражнения умеренной интенсивности)

Ходьба выполнялась женщинами с НАЖБП на электронном беговом тренажере и состояла из разминки (первая фаза ходьбы, выполняемая при 40–60% от максимальной частоты сердечных сокращений (МЧСС) женщин с НАЖБП в течение 5 минут), средней фазы (вторая фаза ходьбы, выполняемая при 60–75% от МЧСС женщин с НАЖБП в течение 50 минут) и фазы заминки (третья и заключительная фаза ходьбы, которая имитировала те же характеристики, что и фаза разминки) [14].

Пирамидальная тренировка

Пирамидальная тренировка продолжительностью 42 минуты — ускоренная интервальная тренировка с увеличивающейся интенсивностью — выполнялась в виде двух кардиотренировок продолжительностью 21 минуту каждая на электронной беговой дорожке с 10-минутным отдыхом между упражнениями и интенсивностью от 25 до 100% от максимальной частоты сердечных сокращений (МЧСС) женщин с НАЖБП [12] (рисунки 2). Тренировка проводилась в соответствии с расчетом частоты сердечных сокращений по формуле Карвонена. Десятиминутная разминка (перед пирамидальной тренировкой) и десятиминутная заминка (после пирамидальной тренировки) проводились в форме легкого бега и (или) легких упражнений на растяжку [15]. Следует отметить, что перед началом первой пирамидальной тренировки каждой пациентке, выполняющей пирамидальные упражнения, было проведено кардиопульмональное испытание, чтобы предотвратить возможные побочные эффекты высокоинтенсивных упражнений.

Результаты

Уровень фермента аланинтрансаминазы (АЛТ) в сыворотке крови пациенток с НАЖБП измеряли в обеих группах. Авторы исследования использовали этот фермент в качестве основного результата этого клинического исследования упражнений. Вторичным результатом был показатель содержания в сыворотке крови пациенток с НАЖБП щелочной фосфатазы (ЩФ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), аспартатаминотрансферазы (АСТ), триглицеридов (ТГ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Кроме того, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) оценивались как антропометрические вторичные результаты этого клинического исследования.

Заслепление

Врач или ассистенты лаборатории клинической биохимии, которые проводили анализ содержания ферментов печени в сыворотке крови, не знали деталей этого исследования.

Размер выборки

Для проведения этого исследования пирамидальной и непрерывных тренировок требовалось тридцать участников с НАЖБП. Величина эффекта анализа G^* power составила 0,94 и рассчитывалась для уровня АЛТ в сыворотке крови пациенток с НАЖБП (основной результат этого клинического исследования). Для управления анализом G^* power (при мощности 80%) было проведено пилотное испытание на восьми пациентах с НАЖБП в каждой группе. Авторы этого исследования пирамидальных и непрерывных тренировок увеличили количество участников с НАЖБП до 38 пациентов с НАЖБП (соотношение предполагаемого увеличения числа пациентов с НАЖБП составило 25% с учетом возможного выбытия).



Рисунок 1. Блок-схема женщин с НАЖБП

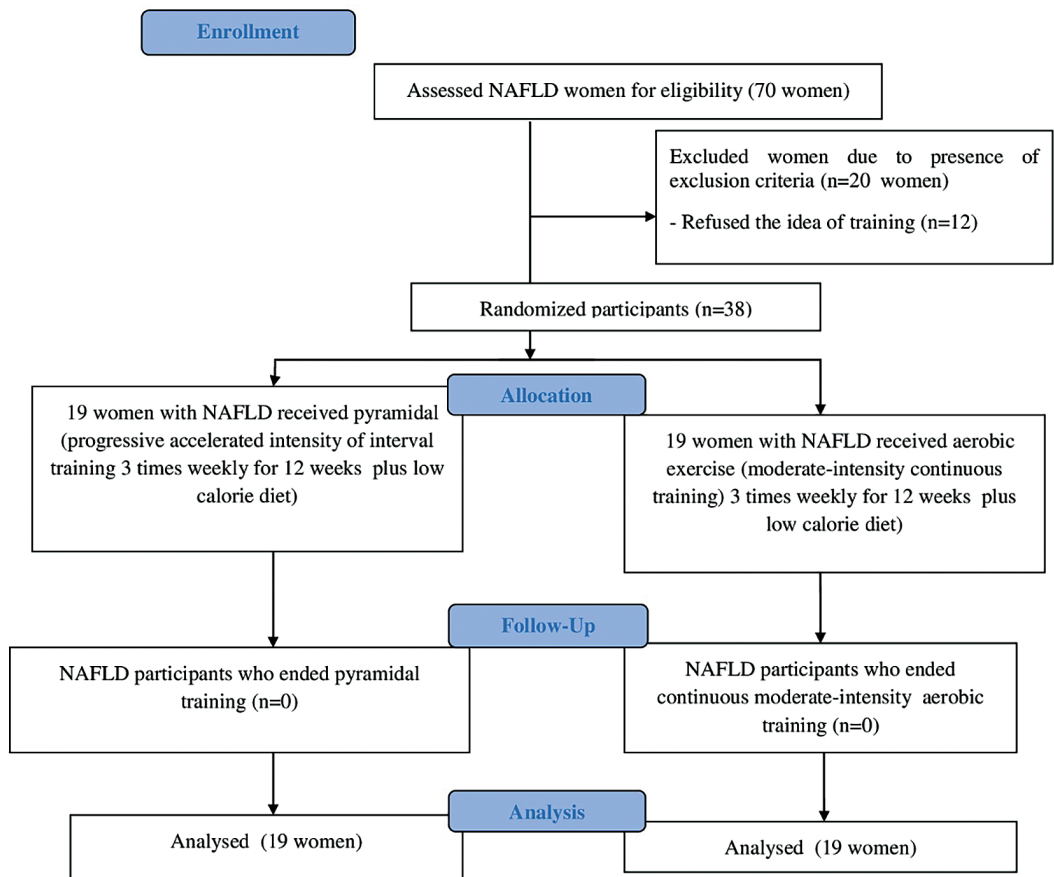


Figure 1. Flow chart of women with NAFLD

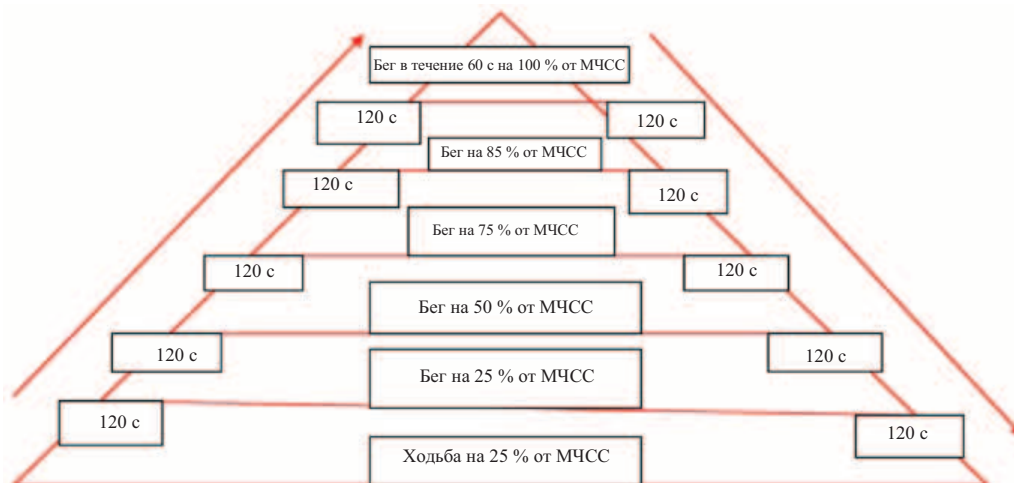


Рисунок 2. Протокол выполненной пирамидальной тренировки

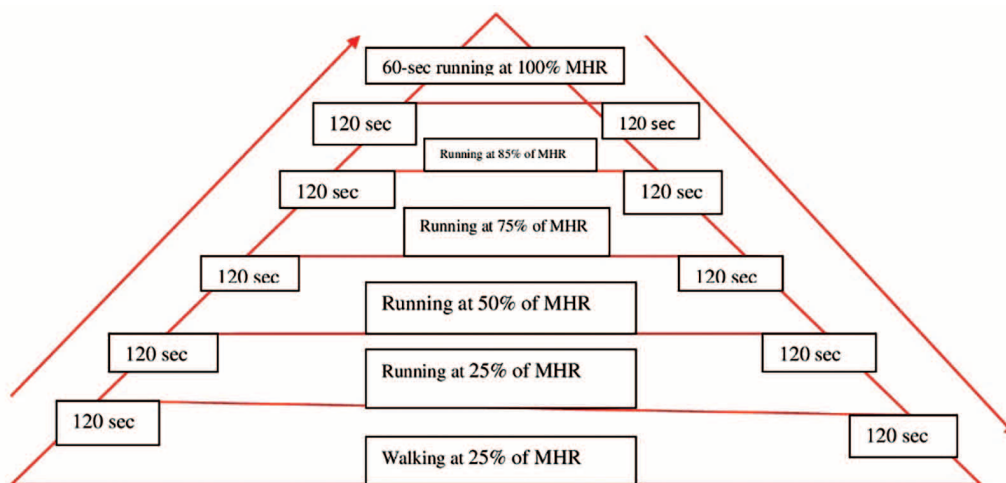


Figure 2. The protocol of the executed pyramidal training

Статистический анализ

SPSS 18 и парный критерий использовались для оценки значимых изменений под влиянием выбранных упражнений на ИМТ, ОТ, ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ, ЛПВП и ТГ в группах. Что касается паритета данных между группами до или после лечения (ОТ, ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ, ЛПВП, ТГ и ИМТ), значимую разницу проверяли с помощью непарного испытания. Возраст (один из показателей демографических данных) сопоставляли до выполнения обоих типов упражнения для оценки значимой разницы с использованием непарного испы-

тания. Авторы использовали примененные статистические критерии (парные или непарные испытания) из-за нормального распределения испытуемых данных.

Результаты

Перед началом пирамидальной тренировки или непрерывных аэробных упражнений паритет возраста, АГ, ИМТ (таблица 1), АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛПВП и ТГ у пациенток с НАЖБП до лечения не являлся значимым (таблица 2).

Таблица 1. Демографические данные до начала аэробных упражнений
Table 1. Demographic data before aerobic exercises

Данные Data	Группа пирамидальной тренировки Group of pyramidal training	Группа непрерывной аэробной подготовки Group of continuous aerobic training	P-значение P value
Возраст (лет)/Age (years)	45.15±4.19	47.10±4.74	0.187
Индекс массы тела (кг/м ²)/Body mass index (kg/m ²)	31.95±1.43	32.91±1.54	0.054
Окружность живота (см)/Abdominal circumference (cm)	110.52±8.03	116.47±11.27	0.069

Примечание. Данные (выраженные как среднее значение ± SD) этой таблицы (таблица 1) не являются значимыми (значение P >0,05)
Note. Data (expressed as mean±SD) of this table (Table 1) are non-significant (P value >0.05)

Таблица 2. Результаты (результаты тренировок)
Table 2. Outcomes (results of training)

Результаты Results of outcomes	Группа пирамидальной тренировки Group of pyramidal training	Группа непрерывной аэробной подготовки Group of continuous aerobic training	Значение P (между тренированными группами) P value (between trained groups)
Индекс массы тела (кг/м²)/ Body mass index (kg/m²)	Mean ± SD	Mean ± SD	
До тренировки/Before training	31.95±1.43	32.91±1.54	0.054
После тренировки/After training	29.74±1.36	31.74±1.51	0.001*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	
Окружность талии (см)/ Abdominal circumference (cm)	Mean ± SD	Mean ± SD	
До тренировки/Before training	110.52±8.03	116.47±11.27	0.069
После тренировки/After training	100.63±7.28	110.10±10.61	0.0028*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	
Аланиновая трансаминаза (Е/л)/ Alanine transaminase (U/L)	Mean ± SD	Mean ± SD	
До тренировки/Before training	44.73±5.49	48.10±6.22	0.0851
После тренировки/After training	33.63±5.40	41.89±5.91	0.0001*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	
Аспартаттрансаминаза (Ед/л)/ Aspartate transaminase (U/L)	Mean ± SD	Mean ± SD	
До тренировки/Before training	35.94±6.01	39.42±5.42	0.069
После тренировки/After training	28.05±5.32	34.84±5.41	0.0004*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	
Щелочная фосфатаза (Ед/л)/ Alkaline phosphatase (U/L)	Mean ± SD	Mean ± SD	
До тренировки/Before training	168.21±17.31	178.15±15.33	0.0691
После тренировки/After training	150.68±15.10	168.89±15.32	0.0007*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) (Е/л)/ Gamma-glutamyl transferase (GGT) (U/L)	Mean±SD	Mean±SD	
До тренировки/Before training	38.68±5.74	42.31±6	0.064
После тренировки/After training	31.78±4.82	38.57±5.77	0.0004*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	
Триглицериды (мг/дл)/ Triglycerides (mg/dl)	Mean ± SD	Mean ± SD	
До тренировки/Before training	173.05±23.14	189.52±31.76	0.076
После тренировки/After training	150.52±22.42	175.47±32	0.0085*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	
Липопротеины высокой плотности (мг/дл)/ High-density lipoprotein (mg/dl)	Mean ± SD	Mean ± SD	
До тренировки/Before training	43.57±4.32	40.94±4.15	0.0636
После тренировки/After training	49.63±4.20	43.36±4.34	0.0001*
p-значение (внутри тренированной группы)/ p-value (within trained group)	< 0.001*	< 0.001*	

SD: стандартное отклонение; *: данные значимы (значение P < 0,05).
SD: Standard deviation; *: data are significant (P value < 0.05).

Кроме того, после завершения пирамидальной тренировки или непрерывных аэробных упражнений внутри группы наблюдалось достоверное улучшение показателей ОТ, ИМТ, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛПВП и ТГ. Уровень улучшения показателей в группе РТГ был выше, чем в группе GSAE (таблица 2).

Кроме того, после завершения пирамидальной тренировки или непрерывных аэробных упражнений между группами наблюдалось достоверное улучшение показателей ОТ, ИМТ, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛПВП и ТГ в пользу группы РТГ (таблица 2). Результаты исследования показали значительное улучшение после выполнения обоих типов упражнений, при этом результаты пирамидальных тренировок оказались лучше.

Обсуждение

Это клиническое исследование упражнений подтвердило роль пирамидальных или непрерывных аэробных упражнений средней интенсивности в улучшении дислипидемии, связанной с НАЖБП, и повышении показателей ферментов печени; пирамидальная аэробная тренировка продемонстрировала лучший результат по сравнению с непрерывными упражнениями средней интенсивности.

Что касается улучшения показателей ферментов печени после выполнения программы упражнений средней интенсивности в этом исследовании, иммунитет, регулярное высвобождение противовоспалительных/антиоксидантных маркеров и усиленная борьба с дальнейшим воспалением или окислительной нагрузкой новых гепатоцитов [14] могут объяснить связанное с упражнениями улучшение показателей ГГТ, АЛТ, АСТ и ЩФ.

Коррекция высоких уровней ферментов печени указывает на снижение темпов прогрессирования гепатоза и цирроза. Ограничение стеатоза/цирроза печени связано со снижением сердечно-сосудистых факторов риска в дополнение к контролю нарушенного липидного обмена [14].

Что касается улучшения исследуемых липидов после выполнения двух регулярных программ упражнений в этом исследовании, использование висцерального жира в качестве источника энергии во время упражнений увеличивает общее и локальное сжигание жира/липолилиз за счет повторной стимуляции симпатической активности и выработки гормонов (например, гормон роста). Физические упражнения увеличивают выработку ферментов (например, липопротеина А и липопротеинлипазы), которые не только усиливают катаболизм триглицеридов, но и улучшают их удаление из кровотока для использования скелетными мышцами во время тренировки [16-18].

Ранее сообщалось о более благоприятном воздействии упражнений высокой интенсивности по сравнению с упражнениями средней интенсивности на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет улучшения показателей ОТ, ТГ, ЛПВП и компонентов метаболического синдрома [19]. Заявляемое улучшение метаболического синдрома может снизить темп

прогрессирования стеатоза печени (стеатогепатита) и его показатели (повышенные показатели ферментов печени).

Аналогично представленным результатам пирамидальной тренировки, выполнение этой формы упражнений в течение восьми недель тренировок у египетских женщин с ожирением привело к значительному улучшению показателей ЛПВП, ТГ, ИМТ и ОТ [12]. В другом недавно проводившемся исследовании регулярное выполнение пирамидальных аэробных упражнений в течение восьми недель позволило бороться с развитием заболеваний печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (посредством достоверного снижения уровней АЛТ и АСТ) [20].

В соответствии с вышеупомянутой идеей о превосходстве высокоинтенсивных (интервальных) тренировок над тренировками средней интенсивности в контроле сердечно-сосудистых факторов риска, недавно проводившееся исследование подтвердило это превосходство после более выраженного улучшения уровня АЛТ, липидов, композиции тела и процента жира в организме у студентов с ожирением [21]. Улучшение стеатоза и фиброза (оба состояния считаются прогрессированием НАЖБП) было более очевидным у пациентов с НАЖБП, которые выполняли высокоинтенсивные (интервальные) упражнения, по сравнению с теми, кто проходил непрерывные тренировки умеренной интенсивности [22].

Эта идея также нашла подтверждение в экспериментальном исследовании, в котором сообщалось о том, что высокоинтенсивные интервальные тренировки приводят к большему снижению висцерального жира и локального накопления жира по сравнению с непрерывными тренировками низкой интенсивности у самок крыс, получавших рацион с высоким содержанием жира [23]. В другом экспериментальном исследовании сообщалось о значительном улучшении липидного профиля и показателей ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ) у диабетических крыс, которые получали тренировки высокой интенсивности, по сравнению с крысами, которые выполняли непрерывные упражнения низкой интенсивности [24]. Еще в одном экспериментальном исследовании сообщалось о том, что высокоинтенсивные (интервальные) тренировки были более эффективными по сравнению с тренировками средней интенсивности в предотвращении или контроле накопления жира в печени у крыс с ожирением, вызванным питанием (путем влияния на мРНК, участвующих в липогенезе печени) [25]. Способность высокоинтенсивной (интервальной) тренировки контролировать или уменьшать накопление жира в печени более заметна, чем уменьшение, достигнутое в результате выполнения упражнений средней интенсивности у крыс с НАЖБП [26]. Кроме того, у крыс с ожирением, участвовавших в 12-недельной тренировке, улучшение уровня ЛПВП было более значительным при выполнении тренировок в виде высокоинтенсивных (интервальных) упражнений по сравнению с непрерывными упражнениями низкой интенсивности [27].

Теория была еще раз подтверждена в недавно проведенном исследовании с участием детей с избыточным весом или ожирением. В этом исследовании сообщалось о том, что интервальные упражнения высокой интенсивности оказывают более положительное воздействие по сравнению с упражнениями непрерывной и умеренной интенсивности, потому что высокоинтенсивные интервальные упражнения приводили к большему улучшению показателей липидов сыворотки у детей с избыточным весом или ожирением [28].

Кроме того, у участников в возрасте $19,5 \pm 0,6$ года 8-недельные тренировки (упражнения высокой интенсивности на велотренажере) оказывают более положительное влияние на ОТ, соотношение объема талии к объему бедер и общее количество кожных складок, чем непрерывные упражнения средней интенсивности, выполняемые на велотренажере [29]. У подростков женского пола с ожирением высокоинтенсивные интервальные тренировки позволили достигнуть лучшего улучшения показателей липидов, ОТ и процента жира в организме по сравнению с упражнениями средней интенсивности [30].

Несмотря на схожее потребление энергии, окисление жиров и показатели триглицеридов после приема пищи значительно улучшилось, при этом отмечался более высокий процент после одной сессии высокоинтенсивных упражнений по сравнению с одной сессией упражнений средней интенсивности у здоровых молодых участников [31]. По сравнению с тренировками средней интенсивности высокоинтенсивная (интервальная) форма упражнений более эффективна для локального и общего уменьшения жира у женщин с ожирением, отчасти из-за вызванного интервальными тренировками большего высвобождения или выработки липолитических гормонов [32].

У малоподвижных взрослых с избыточным весом или ожирением не наблюдается разницы в эффективности снижения запасов жира в печени или висцерального жира в зависимости от дозы или интенсивности 8-недельных аэробных упражнений из-за небольшого числа прошедших тренировку взрослых [33]. Несмотря на противоречие результатов, хотя наблюдалось значительное улучшение процента жира в организме, массы, ИМТ и ОТ, 12-недельные аэробные упражнения (бег) не улучшили показатели АСТ и АЛТ у неактивных иранских женщин с ожирением, возможно, из-за относительно низких значений этих ферментов до лечения [34]. Кроме того, в отличие от этого исследования, обе формы тренировки (высокоинтенсивные (интервальные) и непрерывные упражнения низкой интенсивности) не показали значимой разницы или улучшения у взрослых с ожирением из-за относительно короткого периода проведения упражнений (восемь недель) [35].

Ограничения

В этом клиническом исследовании велось последующее наблюдение за результатами (АЛТ, ИМТ, АСТ, ЛПВП, ТТГ, ОТ, ЩФ и ТГ), поэтому их необходимо

изучить в будущих исследованиях НАЖБП. Необходимо дополнительные исследования для подтверждения преимуществ пирамидальной тренировки у пациентов с НАЖБП путем изучения молекулярных биомаркеров, проведения более длительных интервенционных исследований или изучения более широких результатов.

Заключение

Результаты проведенного исследования достоверно свидетельствуют о более выраженном благоприятном эффекте пирамидальной аэробной тренировки по сравнению с непрерывной тренировкой средней интенсивности в контроле ферментов печени и липидов у пациентов с НАЖБП.

Вклад авторов:

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

Али Мохамед Али Исмаил Инас: концептуализация, анализ/интерпретация данных, написание рукописи и проверка

Саллам Али С. Саллам: сбор/интерпретация данных и проверка рукописи

Ибрагим Абдельрафеа Салем: интерпретация данных

Асмаа М. Аль-Эмрани: сбор данных и проверка рукописи

Момен ЭльСаид ЭльСагер: проверка результатов исследования НАЖБП и проверка рукописи

Амира Хассан Абдельазиз: финансирование исследования НАЖБП и проверка рукописи

Ахмед Яссер Мостафа Маруф: финансирование исследования НАЖБП и проверка рукописи

Рами Салама Драз: концептуализация, анализ/интерпретация данных, написание рукописи и проверка

Author Contribution:

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

Ali Mohamed Ali Ismail Inass: Conceptualization, data analysis/interpretation, manuscript writing, and verification

Sallam Ali S. Sallam: Data collection/interpretation and manuscript revision

Ibrahim Abdelrafea Salem: Data interpretation

Asmaa M. Al-Emrany: Data collection and manuscript writing

Momen ElSaied ElSagher: NAFLD study's results verification and manuscript writing

Amira Hassan Abdelaziz: NAFLD study's funding and manuscript revision

Ahmed Yasser Mostafa Marouf: NAFLD study's funding and manuscript revision

Ramy Salama Draz: Conceptualization, data analysis/interpretation, manuscript writing, and verification


Список литературы/References:

1. Ismail AMA, Saad AE, Draz RS. Effect of low-calorie diet on psoriasis severity index, triglycerides, liver enzymes, and quality of life in psoriatic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Reumatologia*. 2023;61(2):116-122. doi: 10.5114/reum/162995.
2. Draz RS, Serry ZMH, Rahmy AF, El Bardesi MS, Taha MM. Electroacupuncture Versus Aerobic Interval Training on Liver

- Functions in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver. *J Altern Complement Med.* 2020;26:51-7. doi: 10.1089/acm.2019.0182.
3. Ismail AMA. Virtual Reality-Based Exercise in Adolescents with Polycystic Ovarian Syndrome-Induced Fatty Liver: An Interesting and Entertaining Method Requiring More Attention. *Current Women's Health Reviews* 2024. doi: 10.2174/0115734048339094241106052337
 4. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29:32-42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365
 5. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr* 2022;31:17-27. doi: 10.7570/jomes22021
 6. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol.* 2009;50:204-10. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.010
 7. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, Gerber LH. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20:708-22. doi: 10.1038/s41575-023-00800-4
 8. Ahmed IA, Mikail MA, Mustafa MR, Ibrahim M, Othman R. Lifestyle interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26:1519-24. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.12.016
 9. Ibrahim AA, Abdelbasset WK. The role of physical exercise in treating people with non-alcoholic fatty liver disease. *JAPER* 2020;10(2):64-70. <https://japer.in/storage/models/article/rrtKEWZttl3G7n3OyAtku9ijayD0mmMN3stGHDpnNhHE05ZoolF9qZELkKj/the-role-of-physical-exercise-in-treating-people-with-non-alcoholic-fatty-liver-disease.pdf>
 10. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017; 66:142-52. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.023
 11. Sobhy C, Elsayed M, Naoum L, Obaya H. Effect of pyramidal training on selected risk factors of atherosclerosis in women with central obesity. *Benha Int J Phys Ther* 2024;2:7-17. doi: 10.21608/bijpt.2024.269820.1017
 12. Nonino-Borges CB, Maduro IP, Bavaresco M, Borges RM, Suen VM, Marchini JS. A low-calorie diet improves the rate of nutrient oxidation, lowers body fat, and maintains lean mass in morbidly obese Brazilian women. *Nutr Res* 2006;26:437-42. doi: 10.1016/j.nutres.2006.07.005
 13. Ismail Hamed DE. Erectile dysfunction and metabolic syndrome components in obese men with psoriasis: response to a 12-week randomized controlled lifestyle modification program (exercise with diet restriction). *Ir J Med Sci.* 2024;193(1):523-9. doi: 10.5114/pg.2023.130334
 14. Ismail Ali M, Nadia Saad Sayed Ahmed El Gressy, Mona Darwish Hegazy, Ahmed Mohamed Abdel-Halim Elfahl, and Omnia Saeed Mahmoud Ahmed. 2023. "Randomized controlled effect of treadmill walking exercise on liver enzymes, psychological burden, and erectile dysfunction in men with hepatitis C". *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* 2023. doi: 10.5114/pg.2023.130334.
 15. Ghanbari-Niaki, A., Behzad Khamleslo, M, Tayebi SM. Effect of pyramidal training on plasma lipid profile and fibrinogen, and blood viscosity of untrained young men. *Ann Appl Sport Sci* 2013;1:47-56. <http://aassjournal.com/article-1-83-en.html>
 16. Ismail AM, Mahmoud Nasr Tolba A, Essam El-Sayed Felaya E. Effect of aerobic exercise training on leptin and liver enzymes in non-diabetic overweight hepatitis C men. *Adv in Rehabilit* 2021;35:17-23. doi: 10.5114/areh.2021.106027
 17. Ismail AMA. Metabolic syndrome components response to the conducted 16-week randomised-controlled training trial on an elliptical trainer. *Eur J Physiother* 2022;25:147-53. doi: 10.1080/21679169.2021.2022756
 18. Pooranfar S, Shakoor E, Shafahi M, Salesi M, Karimi M, Roozbeh J, et al. The effect of exercise training on quality and quantity of sleep and lipid profile in renal transplant patients: a randomized clinical trial. *Int J Organ Transplant Med.* 2014;5:157-65. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4243047/>
 19. Gallo-Villegas J, Aristizabal JC, Estrada M, Valbuena LH, Narvaez-Sanchez R, Osorio J, et al. Efficacy of high-intensity, low-volume interval training compared to continuous aerobic training on insulin resistance, skeletal muscle structure and function in adults with metabolic syndrome: study protocol for a randomized controlled clinical trial (Intraining-MET). *Trials.* 2018;19:144. doi: 10.1186/s13063-018-2541-7
 20. Ghalavand A, Ghobadi MR, Motamedi P, Delaramnasab M. Reduction of fetuin B in adaptation to pyramidal aerobic exercises and its role in modulating insulin resistance and serum aminotransferases in patients with type 2 diabetes. *EBNESINA* 2023;25:13-20. doi: 10.22034/25.1.13
 21. Song X, Cui X, Su W, Shang X, Tao M, Wang J, et al. Comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on weight and metabolic health in college students with obesity. *Sci Rep.* 2024 ;14:16558. doi: 10.1038/s41598-024-67331-z
 22. Hassabi M, Sadeghi A, Abedy Yekta AH, Salehi S, Mahdaviani B, Asgari A, et al. The role of moderate- and high-intensity supervised aerobic training in reducing steatosis and hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease; a randomized controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2023;16:509-19. doi: 10.22037/ghfbb.v16i1.2466
 23. Liu Y, Zhang L, Wang Q, Liu H, Zhu X, Li H, Zhang H. The effects of high-intensity interval training/moderate-intensity continuous training on the inhibition of fat accumulation in rats fed a high-fat diet during training and detraining. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):221. doi: 10.1186/s12944-024-02209-7
 24. Mohammad P, Esfandiari KZ, Abbas S, Ahoora R. Effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training on serum levels of Resistin, Chemerin and liver enzymes in Streptozotocin-Nicotinamide induced Type-2 diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord.* 2019;18:379-87. doi: 10.1007/s40200-019-00422-1
 25. Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life Sci.* 2017;191:122-31. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.023
 26. Bagheri MH, Azamian-Jazi A, Banitalebi E, Kazeminasab F, Nasr-Esfahani MH. Both high-intensity interval training and low-intensity endurance training decrease intrahepatic lipid deposits via alterations of the expression of HIF-1 α , HIG2 in a murine model of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Sci Sports,* 2021;36:120-8. doi: 10.1016/j.scispo.2020.01.006
 27. Rahmati-Ahmadabad S, Azarbayjani MA, Farzanegi P, Moradi L. High-intensity interval training has a greater effect on reverse cholesterol transport elements compared with moderate-intensity continuous training in obese male rats. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:692-701. doi: 10.1177/2047487319887828

28. Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. Effectiveness of Continuous Aerobic Versus High-Intensity Interval Training on Atherosclerotic and Inflammatory Markers in Boys With Overweight/Obesity. *Pediatr Exerc Sci*. 2021;33:132-38. doi: 10.1123/pes.2020-0138
29. Mazurek K, Krawczyk K, Zmijewski P, Norkowski H, Czajkowska A. Effects of aerobic interval training versus continuous moderate exercise programme on aerobic and anaerobic capacity, somatic features and blood lipid profile in collegiate females. *Ann Agric Environ Med* 2014;21:844-9. doi: 10.5604/12321966.1129949
30. Racil G, Ben Ounis O, Hammouda O, Kallel A, Zouhal H, Chamari K, et al. Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113:2531-40. doi: 10.1007/s00421-013-2689-5
31. Trombold JR, Christmas KM, Machin DR, Kim IY, Coyle EF. Acute high-intensity endurance exercise is more effective than moderate-intensity exercise for attenuation of postprandial triglyceride elevation. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:792-800. doi: 10.1152/jappphysiol.01028.2012
32. Zhu X, Jiao J, Liu Y, Li H, Zhang H. The Release of Lipolytic Hormones during Various High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Training Regimens and Their Effects on Fat Loss. *J Sports Sci Med* 2024;23:559-70. doi: 10.52082/jssm.2024.559
33. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. 2015;63:174-82. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.022
34. Farbod M, Eizadi M, Davoodzadeh S. Protective Effects of Aerobic Intervention on the Profile of Liver Enzymes with Emphasis on AST to ALT ratio in Adult Females with Obesity. *Women Health Bulletin* 2018;5:1-7. doi: 10.5812/whb.57194
35. Sawyer BJ, Tucker WJ, Bhammar DM, Ryder JR, Sweazea KL, Gaesser GA. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. *J Appl Physiol* (1985). 2016 ;121: 279-88. doi: 10.1152/jappphysiol.00024.2016

Информация об авторах

Али Мохамед Али Исмаил  — доцент, к.м.н., кафедра физиотерапии сердечно-сосудистых/респираторных заболеваний и гериатрии, факультет физиотерапии, Каирский университет, Гиза, Египет, электронная почта: ali.mohamed@pt.cu.edu.eg, ali-mohamed@cu.edu.eg, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1447-8817>

Саллам Али С. Саллам — преподаватель, физиотерапевт, к.м.н., кафедра фундаментальных наук, факультет физиотерапии, директор программы физиотерапии, Университет Южной долины, Кена, Египет, электронная почта: sallampt@svu.edu.eg, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6929-6565>

Ибрагим Абдельрафеа Салем — преподаватель, магистр наук, кафедра физиотерапии для детей и ее хирургии, факультет физиотерапии, Современный университет технологий и информации, Каир, Египет, электронная почта: ibrahim.saleam@pt.mti.edu.eg

Асмаа М. Аль-Эмрани — лектор, к.м.н., кафедра физиотерапии внутренних болезней и гериатрии, факультет физиотерапии, Октябрьский университет современных наук и искусств, 6 октября, Египет, электронная почта: amalemran@msa.edu.eg, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6212-0370>


Момен Эльсаид Эльсагер — доцент, к.м.н., кафедра физиотерапии, факультет смежных медицинских наук, Университет Исра, Амман, Иордания, электронная почта: momen.elsaied@iu.edu.jo, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9345-7899>

Амира Хассан Абдельазиз — преподаватель, к.м.н., кафедра физиотерапии для женского здоровья, факультет физиотерапии, Канадский университет Ахрама (ACU), Гиза, Египет, электронная почта: amira.hassan@acu.edu.eg, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9578-3517>

Ахмед Яссер Мостафа Маруф — бакалавр физиотерапии, факультет смежных медицинских наук, Филадельфийский университет, Амман, Иордания, электронная почта: ahmedelfahl2021@gmail.com, идентификатор ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0764-2037>

Рами Салама Драз — преподаватель, доктор философии, кафедра физиотерапии сердечно-сосудистых/респираторных заболеваний и гериатрии, факультет физиотерапии, Каирский университет, Гиза, Египет; кафедра сердечно-сосудистых, легочных заболеваний и гериатрии, факультет физиотерапии, Университет Фарос, Александрия, Египет, электронная почта: dr.ramy.salama@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4089-323X>

Authors Information

Ali Mohamed Ali Ismail  — Assistant professor, PhD, Department of Physical Therapy for Cardiovascular/Respiratory Disorder and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Cairo University, Giza, Egypt. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1447-8817>, email: ali.mohamed@pt.cu.edu.eg, ali-mohamed@cu.edu.eg

Sallam Ali S. Sallam — Lecturer, PT, PhD, Department of Basic Science, Faculty of Physical Therapy, South Valley University, Lecturer, Director of Physical Therapy Program, Qena, Egypt. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6929-6565>, Email: sallampt@svu.edu.eg

Ibrahim Abdelrafea Salem — Lecturer, Msc, Department of Physical Therapy for Pediatrics and its Surgeries, Faculty of physical therapy, Modern University for Technology and Information, Cairo, Egypt. Email: ibrahim.saleam@pt.mti.edu.eg

Asmaa M. Al-Emrany — Lecturer, Ph.D, Department of Physical Therapy for Internal Medicine and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, October University for Modern Sciences and Arts, 6th of October, Egypt. Email: amalemran@msa.edu.eg. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6212-0370>

Momen ELsaied ELsagher — Assistant Professor, Ph.D, Department of Physical Therapy, Faculty of Allied Medical Sciences, Isra University, Amman, Jordan. Email: momen.elsaied@iu.edu.jo. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9345-7899>

Amira Hassan Abdelaziz — Lecturer, Ph.D, Department of Physical Therapy for Women Health, Faculty of Physical Therapy, Ahram Canadian University (ACU), Giza, Egypt. Email: amira.hassan@acu.edu.eg. ORCID: 0009-0008-9578-3517

Ahmed Yasser Mostafa Marouf — Bachelor of Physical Therapy, Faculty of Allied Medical Sciences, Philadelphia University, Amman, Jordan, Email: ahmedelfahl2021@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0764-2037>

Ramy Salama Draz — Lecturer, Ph.D, Department of Physical Therapy for Cardiovascular/Respiratory Disorder and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Cairo University, Giza, Egypt; Department of Cardiovascular Pulmonary and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Pharos University, Alexandria, Egypt ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4089-323X>; Email: dr.ramy.salama@gmail.com

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-426-434

УДК 616.831-004.4

EDN: WYXFFH

**Р.Н. Мустафин**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Clinical and Epidemiological Characteristics of Tuberous Sclerosis in The Republic of Bashkortostan

Резюме

Актуальность. Туберозный склероз (ТС) — это наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающийся с частотой 1:6000 — 10000 новорожденных в мире. Болезнь характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями в виде астроцитом головного мозга, рабдомиом сердца, ангиомиолипом почек, лимфангиолеомиоматоза легких и ангиофибром кожи. Поскольку для лечения болезни разработан эффективный метод лечения ингибиторами mTOR, актуально своевременное выявление пациентов с ТС. **Цель исследования.** Определение клинико-эпидемиологических особенностей ТС в Республике Башкортостан. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных и исследование пациентов ТС в Республике Башкортостан. **Результаты.** В Республике Башкортостан зарегистрировано 86 пациентов ТС из 82 семей, частота встречаемости составила 1:47048 человек. Средний возраст пациентов составил 18,5 лет (от 1 года до 61 лет). Характерные для ТС пятна депигментации определены у 90 % пациентов, ангиофибромы лица — у 56 %, фиброзные бляшки головы — у 33 %, шагреньевые бляшки — у 36 %, субэпендимальные узлы головного мозга — у 66 %, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы — у 19 %, ангиомиолипомы почек — у 43 %, лимфангиомиоматоз легких — у 1,2 %. Когнитивный дефицит выявлен у 47 %, эпилепсия — у 67 %, аутизм — у 1 % пациентов ТС. **Обсуждение.** Сравнительный анализ особенностей клинических проявлений ТС у пациентов из Республики Башкортостан с мировыми данными показал значимо более редкое выявление ангиофибром лица, опухолей легких, почек и головного мозга, когнитивных нарушений и аутизма. В Республике Башкортостан 8 пациентов с идентифицированными мутациями в генах TSC1/TSC2 получают лечение ингибитором mTOR. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о низкой частоте зарегистрированных случаев ТС в республике по сравнению с мировыми данными, в связи с чем необходимо ознакомление врачей всех специальностей о необходимости направления пациентов с симптомами, характерными для ТС, на медико-генетическую консультацию. Для достоверного выявления опухолей головного мозга и внутренних органов необходимы инструментальные исследования в динамике, оценка психологических нарушений у пациентов ТС с консультацией психотерапевтов, неврологов и психологов.

Ключевые слова: ангиомиолипомы почек, астроцитомы, ген TSC1, ген TSC2, лимфангиолеомиоматоза легких, пятна депигментации, рабдомиомы сердца, туберозный склероз, частота встречаемости.

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 было одобрено локальным этическим комитетом УФИЦ РАН — (протокол № 5 от 7 декабря 2009 года)

Статья получена 13.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 07.05.2025 г.

Принята к публикации 02.07.2025 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 426-434. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-426-434. EDN: WYXFFH

Abstract

Relevance. Tuberous sclerosis (TS) is a hereditary tumor syndrome with autosomal dominant type of inheritance, occurring with frequency of 1:6000 — 10000 newborns worldwide. The disease is characterized by severe clinical manifestations in the form of astrocytomas of the brain, rhabdomyomas of the heart, angiomyolipomas of the kidneys, pulmonary lymphangiomyomatosis and angiofibromas of the skin. Since effective treatment with mTOR inhibitors has been developed for TS, timely detection of patients with TS is important. **The aim of the study.** To determine the frequency and clinical features of TS in the Republic of Bashkortostan to improve organizational and therapeutic and diagnostic approaches in providing medical care to patients with TS. **Material and methods.** Determination of clinical and epidemiological features of TS in the Republic of Bashkortostan. **Results.** In the Republic of Bashkortostan, 86 patients with TS from 82 families were registered, the frequency of occurrence was 1:47048 people. The average age of patients was 18.5 years (from 1 year to 61 years). Depigmentation spots were found in 90% of patients, facial angiofibromas in 56%, head fibrous plaques in 33%, shagreen plaques in 36%, subependymal nodules of the brain in 66%, and subependymal giant cell astrocytoma in 19%, renal angiomyolipomas in 43%, pulmonary lymphangiomyomatosis in 1.2% of patients. Cognitive deficit was found in 47%, epilepsy in 67%, and autism in 1% of patients with TS. **Discussion.** Comparative analysis of TS clinical manifestations in patients from the Republic of Bashkortostan with global data showed a significantly lower incidence of facial angiofibromas, lungs, kidneys and brain tumors, cognitive impairment and autism. 8 patients with identified mutations in the TSC1/TSC2 genes are treated with an mTOR inhibitor. **Conclusion.** The obtained results indicate a low frequency of registered cases of TS in the republic compared to world data. Therefore it is necessary to familiarize doctors of all specialties with the need to refer patients with symptoms characteristic of TS for medical genetic consultation. For reliable detection of tumors of the brain and internal organs, dynamic instrumental studies are necessary; assessment of psychological disorders in TS patients is necessary with consultation of psychotherapists, neurologists and psychologists.

Key words: renal angiomyolipomas, astrocytomas, TSC1 gene, TSC2 gene, pulmonary lymphangiomyomatosis, depigmentation spots, cardiac rhabdomyomas, tuberous sclerosis, frequency of occurrence

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 UFRC RAS (protocol no. 5 dated December 7, 2009)

Article received on 13.04.2025

Reviewer approved 07.05.2025

Accepted for publication on 02.07.2025

For citation: Mustafin R.N. Clinical and Epidemiological Characteristics of Tuberous Sclerosis in The Republic of Bashkortostan. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 426-434. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-426-434. EDN: WYXFFH

РБ — Республика Башкортостан, ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз легких, МГНЦ — Медико-генетический научный центр, РАС — расстройством аутистического спектра, РМГЦ — Республиканский медико-генетический центр, СЭГА — субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, СЭУ — субэпендимальный узел, ТС — туберозный склероз.

Введение

Туберозный склероз (ТС) — это аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание [1] из группы наследственных опухолевых синдромов, встречающееся со средней частотой в мире от 1:6000 до 1:10000 новорожденных [2]. Причиной ТС являются инактивирующие мутации в генах супрессорах опухолей *TSC1* и *TSC2* (название образовано от аббревиатуры Tuberous Sclerosis). Наиболее часто (в 70 — 90% случаев) мутации обнаруживают в гене *TSC2* [3]. Мутации в генах *TSC1* и *TSC2*, вызывающих ТС, характеризуются чрезвычайным разнообразием и отсутствием горячих точек мутагенеза. Мета-анализ результатов молекулярно-генетических исследований разных стран не выявил существенных различий в типах мутаций и гено-фенотипических корреляций [4]. ТС характеризуется разнообразием клинических проявлений в различных органах и системах, развитием гамартом (тип доброкачественных опухолей) на коже, в легких, головном мозге, сердце, почках и печени [3].

У пациентов ТС уже с рождения определяют пятна депигментации, количество и размеры которых постепенно увеличиваются [5]. Пятна депигментации

выявляют у 90% пациентов [2, 5]. С возраста 3 — 4-х лет начинают развиваться специфические для ТС ангиофибромы лица — число поражений увеличивается в подростковом возрасте и становится стабильным в зрелом возрасте. Ангиофибромы определяют у 83% пациентов ТС. Они проявляются папулами скуловых областей, спинки носа, носогубной складки, лба и подбородка от фиолетового до нормального цвета (в зависимости от преобладания кровеносных сосудов). Старше 20 лет у пациентов ТС обнаруживают околоногтевые фибромы, наиболее часто — у женщин на пальцах ног. Фибромы десен развиваются у 20 — 50% в основном взрослых пациентов [5]. Шагреновые бляшки появляются в первые 10 лет жизни и обнаруживаются у 50% пациентов ТС, тогда как фиброзные бляшки черепа (главным образом, на лбу) находят у 25% [2].

Помимо внешних проявлений, для пациентов с ТС характерно системное опухолевое поражение различных органов и тканей. У большинства пациентов с ТС определяют поражение головного мозга: у 90% — субэпендимальные узлы, у 80 — 90% — кортикальные туберты, у 5 — 20% — субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома. У 75% пациентов с ТС определяют

ангиомиолипомы почек (доброкачественные опухоли, состоящие из кровеносных сосудов, гладкой мускулатуры и жировой ткани) [6]. Рабдомиомы сердца (доброкачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из миоцитов сердца) определяют у 90 % детей с ТС в возрасте до 2 лет. Обычно спонтанная регрессия рабдомиом сердца происходит в течение первого года жизни пациентов с ТС, поэтому с 2-летнего возраста частота встречаемости этой опухоли снижается до 20 % [3]. У 40 % пациентов с ТС выявляется лимфангиолейомиоматоз легких [5, 6]. В отношении ТС выделена отдельная категория опухолей почек со своим собственным названием «ассоциированная с ТС почечно-клеточная карцинома, которая является эозинофильной солидно-кистозной почечно-клеточной карциномой» [7].

Эпилепсия выявляется у 63 — 93 % пациентов с ТС с дебютом в течение первого года жизни, и имеет тесную взаимосвязь с нарушением нейрокогнитивного развития. У 90 % пациентов с ТС развиваются нейropsychиатрические расстройства [3]. Проведенный в 2020 году мета-анализ показал, что 30 % пациентов с ТС страдают расстройством аутистического спектра (РАС), среди которых у 90 % определяется интеллектуальный дефицит [8]. Была выявлена выраженная ассоциация между судорогами и наличием РАС у пациентов с ТС, без влияния генотипа, количества и локализации опухолей [9]. Согласно принятым в 2012 году критериям диагностики, принятым Международной консенсусной группой по комплексу туберозного склероза, для постановки диагноза ТС достаточно наличия 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев диагностики (таблица 1). К большим критериям относятся: более 3 пятен гипопигментации диаметром не менее 5 мм), ангиофибромы лица (более 3) или фиброзные бляшки головы, ногтевые фибромы (более 2), шагреньевые бляшки, множественные почечные гамартомы, корковые дисплазии, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы, рабдомиомы сердца, лимфангиолейомиоматоз, ангиомиолипомы (более 2). Малые критерии включают поликистоз почек, внепочечные гамартомы, ахроматические участки на сетчатке, фибромы полости рта (более 2), ямки на зубной эмали (более 3), кожные поражения в виде «конфетти» [2]. В Российской Федерации сообщалось об исследовании 202 пациентов ТС в Медико-генетическом научном центре имени Н.П. Бочкова, в результате которого были обнаружены мутации у 96,5 % пациентов (из них 6,7 % — протяженные делеции) [10]. Также описаны клинические особенности 71 пациентов с ТС из Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», города Екатеринбурга [11].

Поскольку мутации в генах *TSC1* и *TSC2* [3] устраняют ингибирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin), это приводит к неконтролируемой пролиферации нормальных покоящихся клеток [1]. Соответственно, для лечения ТС используют ингибиторы mTOR. Согласно проведенным мета-анализам, рапамицин (сиролимус) и его аналоги уменьшают размеры астроцитом голов-

Таблица 1. Критерии диагностики туберозного склероза и частота их развития при болезни
Table 1. Diagnostic criteria for tuberous sclerosis and their frequency

Критерий Criterion	Частота Frequency	Автор Author
Пятна депигментации на коже Depigmentation spots on the skin	90 %	[5]
Ангиофибромы лица Faces angiofibromas	83 %	[5]
Фиброзные бляшки головы Heads fibrous plaques	25 %	[2]
Шагреньевые бляшки на коже Skin shagreen plaques	50 %	[2]
Лимфангиолейомиоматоз легких Pulmonary lymphangiomyomatosis	40 %	[5, 6]
Рабдомиомы сердца Heart rhabdomyomas	90 % у детей до 2 лет, 20 % — старше 2 лет	[3]
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы Subependymal giant cell astrocytoma	5–20 %	[6]
Субэпендимальные узлы Subependymal nodes	90 %	[6]
Корковые дисплазии Brain cortical dysplasia	80–90 %	[6]
Множественные почечные гамартомы Multiple renal hamartomas	75 %	[6]
Фибромы десен Gingival fibromas	20–50 %	[5]
Поликистоз почек Multiple renal cysts	30 %	[3]

ного мозга, ангиолипом почек [6] с достоверным сокращением частот судорог [12], в том числе у детей в возрасте от 1 года в отношении астроцитом, ангиофибром лица, опухолей зрительных нервов [13]. Более того, прием ингибиторов mTOR беременными женщинами при наличии у их плода ТС уменьшал размеры рабдомиом сердца [14]. Проведенный в 2024 году мета-анализ подтвердил данные об эффективности рапамицина при ТС [1]. Для лечения ангиофибром лица были протестированы различные концентрации топического сиролимуса. Согласно мета-анализу, после нанесения различных концентраций топического сиролимуса коэффициент риска составил 3,34 для 1 % препарата, 4,43 — для 0,2 %, 2,7 — для 0,1 %, 3,87 — для 0,005 %. Ранговый анализ показал, что лучший результат продемонстрировал 0,2 % топический сиролимус [1]. Наиболее эффективным противосудорожным препаратом при ТС является эверолимус (производное сиролимуса), также являющийся ингибитором mTOR [15].

Цель исследования

Определение клинико-эпидемиологических особенностей туберозного склероза в Республике Башкортостан (РБ).

Материалы и методы

Проведен анализ данных пациентов с ТС из РБ, состоящих на учете у врача генетика в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» (РМГЦ) с установленным диагнозом ТС. В исследование были включены 86 пациентов (48 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 1 до 61 лет (25 (21; 33) лет) с установленным врачами-генетиками диагнозом «Туберозный склероз» в РМГЦ РБ. Всем пациентам был собран анамнез, проведено клиническое обследование, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) головного мозга. *Критерии включения:* установленный клинический диагноз «Туберозный склероз», наличие не менее 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев диагностики согласно принятым в 2012 году критериям диагностики Международной консенсусной группой по комплексу туберозного склероза, для постановки диагноза ТС [2]. Протокол исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета (протокол № 5 от 7 декабря 2009). У каждого пациента ТС были проанализированы данные о наличии таких специфических признаков как субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА), субэпендимальный узел (СЭУ), лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберозного склероза у детей [16]. Также учитывались результаты УЗИ внутренних органов для определения наличия рабдомиома сердца, ангиомиолипом почек, описание особенностей когнитивных функций для выявления умственной отсталости и когнитивного дефицита. В таблице 2 представлена исходная характеристика пациентов.

Исследованы особенности клинических проявлений ТС у пациентов из РБ в сравнении с общемировыми. Все пациенты подписывали информационное согласие. Были использованы чек-листы и схемы, разработанные международными организациями в области здравоохранения (EQATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research) [17, 18].

Статистическая обработка и представление данных осуществлено согласно «Единым требованиям для рукописей, подаваемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36–47) [19]. При подготовке статистического раздела были использованы специальные руководства («Хартии качественной редакционной практики» https://scardio.ru/content/publication/Buklet_150x150_v3.pdf; рекомендации European Heart Journal. Ссылка на калькулятор: <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> [20]. Для качественных бинарных данных проводили статистическую обработку с использованием интерактивной таблицы сопряженности 2×2 с вычислением статистик связи (критерий Пирсона χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, разработанной В.П. Леоновым, а также анализа четырехпольных таблиц сопря-

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов с туберозным склерозом из Республики Башкортостан
Table 2. Initial characteristics of patients with tuberous sclerosis from the Republic of Bashkortostan

Критерий/ Criterion	Частота у пациентов из РБ/ Frequency in patients from RB n (%)
Пятна депигментации/ Depigmentation spots	78 (90%)
Ангиофибромы лица/ Face angiofibromas	48 (56%)
Фиброзные бляшки головы/ Heads fibrous plaques	28 (33%)
Шагреньевые бляшки на коже/ Skin shagreen plaques	36 (42%)
Лимфангиолейомиоматоз легких/ Pulmonary lymphangioliomyomatosis	1 (1,2%)
Рабдомиомы сердца у пациентов до 2 лет/ Heart rhabdomyomas in patients under 2 years	6 (7%)
Рабдомиомы сердца у пациентов старше 2 лет/ Heart rhabdomyomas in patients over 2 years	30 (38%)
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома/ Subependymal giant cell astrocytoma	16 (19%)
Субэпендимальные узлы/ Subependymal nodes	57 (66%)
Корковые дисплазии/ Cortical dysplasia	37 (43%)
Ангиомиолипомы почек/ Renal angiomyolipomas	37 (43%)
Фибромы десен/ Gingival fibromas	4 (5%)
Поликистоз почек/ Multiple renal cysts	19 (22%)

Примечания: РБ — Республика Башкортостан, ТС — туберозный склероз;
Notes: RB — Republic of Bashkortostan, TS — tuberous sclerosis

женности. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В РБ зарегистрировано 86 пациентов с ТС (48 мужчин и 37 женщин) из 82 семей в возрасте от 1 до 61 лет (25 (21; 33) лет) (рис. 1)). Характерно неравномерное распределение пациентов по различным районам Республики Башкортостан: 28 пациентов с ТС оказались сельскими жителями (33%), 58 — городскими (67%). Этнический состав пациентов соответствует особенностям распределения в регионе. С учетом населения РБ на 2025 год — 4 046 094 человек, частота встречаемости ТС составила 1:47048 человек, что в 5,9 раз реже, чем в среднем по миру [2]. Наследование болезни от матери составило 13 случаев (15%), остальные 73 — спорадические (85%). Анализ клинических проявлений ТС, соответствующий принятым критериям диагностики

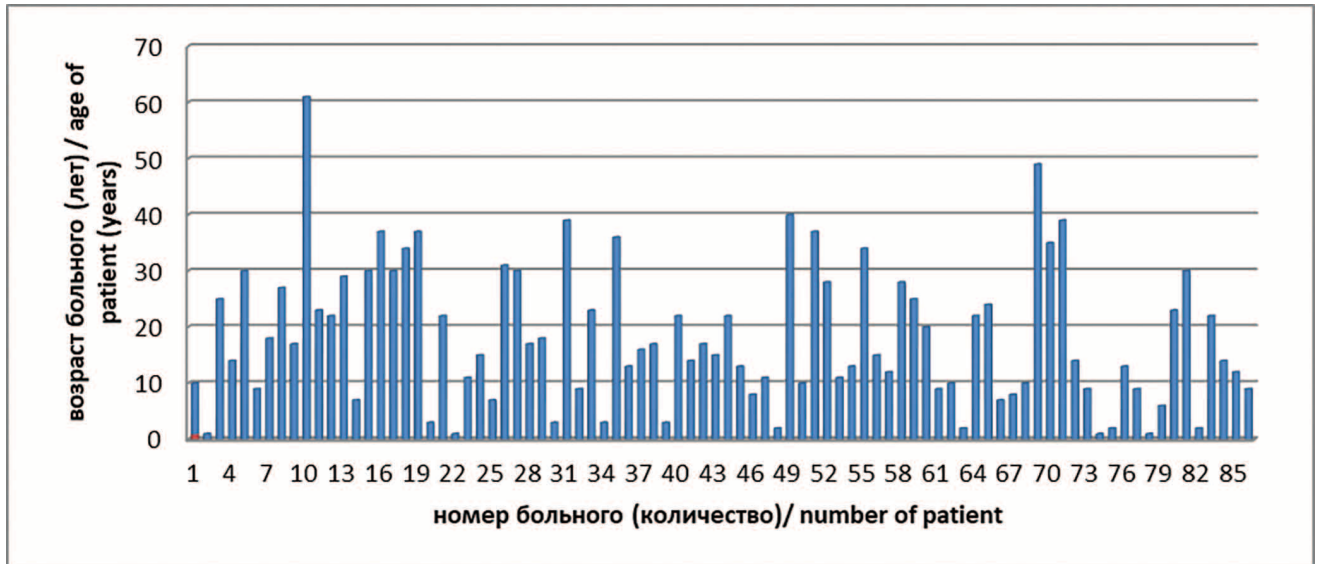


Рисунок 1. Возрастной диапазон пациентов туберозным склерозом в Республике Башкортостан
Figure 1. Age range of patients with tuberous sclerosis in the Republic of Bashkortostan

Таблица 3. Сравнительная характеристика критериев диагностики туберозного склероза у пациентов из РБ с мировыми данными [2, 3, 5, 6]
Table 3. Comparative characteristics of diagnostic criteria for tuberous sclerosis in patients from RB with world data [2, 3, 5, 6]

Критерий Criterion	Частота у пациентов из РБ/ Frequency in patients from RB, n (%)	Частота у пациентов с ТС в мире/ World frequency in patients with TS, n (%)	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1/ χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
Пятна депигментации/ Depigmentation spots	90 %	90 %	$\chi^2 = 0; p=1$
Ангиофибромы лица/ Face angiofibromas	56 %	83 %	$\chi^2 = 17,195; p<0,001$
Фиброзные бляшки головы/ Heads fibrous plaques	33 %	25 %	$\chi^2 = 1,554; p=0,213$
Шагреновые бляшки на коже/ Skin shagreen plaques	42 %	50 %	$\chi^2 = 3,998; p=0,046$
Лимфангиолейомиоматоз легких/ Pulmonary lymphangiomyomatosis	1,2 %	40 %	$\chi^2 = 46,664; p<0,001$
Рабдомиомы сердца у пациентов до 2 лет/ Heart rhabdomyomas in pateints under 2 years	75 %	90 %	$\chi^2 = 7,792; p=0,006$
Рабдомиомы сердца у пациентов старше 2 лет/ Heart rhabdomyomas in patients over 2 years	38 %	20 %	$\chi^2 = 7,868; p=0,006$
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома/ Subependymal giant cell astrocytoma	19 %	13 %	$\chi^2 = 1,339; p=0,248$
Субэпендимальные узлы/ Subependymal nodes	66 %	90 %	$\chi^2 = 16,783; p<0,001$
Корковые дисплазии/ Cortical dysplasia	43 %	85 %	$\chi^2 = 38,281; p<0,001$
Ангиомиолипомы почек/ Renal angiomyolipomas	43 %	75 %	$\chi^2 = 21,166; p<0,001$
Фибромы десен/ Gingival fibromas	5 %	35 %	$\chi^2 = 28,125; p<0,001$
Поликистоз почек/ Multiple renal cysts	22 %	30 %	$\chi^2 = 1,663; p=0,198$

Примечание: РБ — Республика Башкортостан, ТС — туберозный склероз;
Notes: RB — Republic of Bashkortostan, TS — tuberous sclerosis

болезни [2], свидетельствует об отличии частоты их встречаемости у пациентов из РБ по сравнению с данными мировой статистики по ТС (таблица 3). Пятна депигментации кожи определены у 78 пациентов ТС (90%), ангиофибромы лица — у 48 (56%), фиброзные бляшки на лбу — у 28 (33%), шагреньевые бляшки на коже тела — у 36 (42%), лимфангиолейомиоматоз легких — у 1 (1,2%), субэпендимальные узлы — у 57 (66%), корковые туберы — у 37 (43%), субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома — у 16 (19%), ангиомиолипумы почек — у 37 (43%), фибромы десен — у 4 (5%), кисты почек — у 19 (22%). Частота встречаемости рабдомиома сердца значительно отличалась в зависимости от возраста пациентов с ТС, учитывая, что после 2 лет многие из этих аномалий имеют тенденцию к спонтанной регрессии [3]. В настоящей работе произведен расчет частоты встречаемости в разных возрастных группах: рабдомиома сердца определены у 6 (75%) из 8 детей с ТС в возрасте до 2 лет с ТС у детей до 2 лет, в то время как у пациентов старше 2 лет ($n=78$) — у 30 (38%).

Анализ представленных в таблице 1 данных свидетельствует о том, что частота встречаемости поликистоза почек, субэпендимальной гигантоклеточной эпендимомы, рабдомиома сердца, шагреньевых бляшек на коже, фиброзных бляшек головы и пятен депигментации статистически не отличается от мировых данных. В то же время фибромы десен, ангиомиолипумы почек, корковые дисплазии, субэпендимальные узлы, лимфангиолейомиоматоз легких и ангиофибромы лица у пациентов с ТС из РБ определяются значимо реже.

Помимо перечисленных проявлений ТС, являющихся критериями для постановки диагноза, у пациентов из РБ определены и другие клинические признаки болезни: эпилепсия обнаружена у 58 (67%), когнитивные нарушения — у 40 (47%), РАС — лишь у 1 (1,16%) пациента с ТС. По сравнению с мировыми данными (таблица 4) частота развития эпилепсии у пациентов с ТС из РБ статистически не отличается, тогда как когнитивные нарушения и РАС определены значимо реже по сравнению с мировыми данными.

Анализ таблицы 4 свидетельствует о необходимости обследования пациентов с ТС врачами-психиатрами и психологами для описания наличия у них когнитивных нарушений и РАС.

Из 86 состоящих на учете в РМГЦ пациентов с ТС 8 (9%) человек с генетически-подтвержденным диагнозом получают эверолимус в дозе 10 мг в сутки. У 2 из данных пациентов определена протяженная делеция гена *TSC2*, у 1 — дуплектидная делеция в гене *TSC1* (exon 7:c.530_531delTC (p.Leu177fs*40)), у 5 — внутригенные мутации в гене *TSC2*: exon 12:TSC2:c.1225G>T; exon 30:c.3610+6G>A; exon30:c.3610+1G>A; exon17:c.1840-1G>A; exon17c.1831C>T(p.R611W). У всех 8 пациентов, получающих эверолимус, определены характерные для ТС опухолевые поражения головного мозга: у 6 (75%) — рабдомиома сердца, у 5 (63%) — ангиомиолипумы почек, у 4 (50%) — эпилепсия, у 4 (50%) — когнитивные нарушения в различной их комбинации. По сравнению с мировыми данными частота встречаемости рабдомиома сердца, ангиомиолипум почек, когнитивных нарушений и эпилепсии, с учетом малой выборки (с использованием критерия ϕ и коэффициента сопряженности Пирсона) статистически не отличается у 8 пациентов, получающих лечение эверолимусом.

Обсуждение

Сравнительный анализ частоты встречаемости ТС в РБ (1:47048) и данных по миру (1:6000 — 1:10000) свидетельствует о том, что частота зарегистрированных случаев 5,9 раз реже ожидаемого. Данное обстоятельство может быть связано с тем, что не все пациенты с ТС направляются на консультации в РМГЦ. Поэтому необходимо широкое обсуждение этой проблемы среди врачей-педиатров, терапевтов, дерматологов, функциональных диагностов (обнаружение на УЗИ, ЭХО-КГ, МРТ характерных проявлений ТС), а также обучение студентов, врачей-ординаторов, молодых специалистов. Актуальность вопроса в регионе связана также с возможностью использования терапия эверолимусом (в настоящее время 8 пациентов).

Таблица 4. Характеристика клинических проявлений туберозного склероза (не входящих в критерии постановки диагноза) у пациентов из РБ по сравнению с данными по миру

Table 4. Characteristics of tuberous sclerosis clinical manifestations (not included in the criteria for diagnosis) in patients from RB compared with world data

Критерий/ Criterion	Частота у пациентов из РБ/ Frequency in patients from RB, n (%)	Частота у пациентов с ТС в мире/ World frequency in patients with TS, n (%)	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1/ χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
Эпилепсия/ Epilepsy	67%	78% [3]	$\chi^2 = 3,034; p=0,082$
Когнитивные нарушения/ Cognitive impairment	47%	75% [5]	$\chi^2 = 16,478; p<0,001$
Расстройство аутистического спектра/ Autism spectrum disorder	1%	30% [8]	$\chi^2 = 32,105; p<0,001$

Примечание: РБ — Республика Башкортостан, ТС — туберозный склероз;
Notes: RB — Republic of Bashkortostan, TS — tuberous sclerosis

Сравнительный анализ особенностей клинических проявлений ТС в РБ с данными мировой статистики свидетельствует о значимо более редком выявлении ангиофибром лица. Если предположить влияние возраста (дебют появления ангиофибром при ТС — возраст 3-4 лет [5]), то данный фактор не может быть использован, поскольку средний возраст исследованных пациентов составил 18,5 лет, а количество пациентов младше 3 лет составляет 7 человек (8%). Определено также достоверно значимо более редкое выявление субэпендимальных узлов, корковых дисплазий, ангиомиолипом почек, фибром десен и лимфангиолейомиоматоза легких, которые являются важными критериями для постановки диагноза ТС [2]. Полученные результаты могут отражать особенности клинических проявлений ТС в РБ, однако для более точной оценки необходимо проведение инструментальных методов диагностики внутренних органов и головного мозга в динамике. Вероятной причиной более низкой регистрации опухолей может стать недостаточное обследование пациентов. Так, опухоли головного мозга были выявлены у 65 (76%) пациентов с ТС из РБ. Однако лишь у 2 (2,3%) пациентов проведенное МРТ не показало изменений, 19 (22%) пациентам МРТ головного мозга не проводилась.

Из других проявлений ТС частота встречаемости эпилепсии у пациентов в РБ статистически не отличается с данными по миру. Однако регистрация когнитивных расстройств и РАС значимо реже, что определяет необходимость консультаций неврологов, психотерапевтов и психологов для всех пациентов с ТС с выявлением характера психоневрологических нарушений и рекомендаций по их лечению. Хотя опухолевые поражения внутренних органов, в различной их комбинации, были определены у всех 86 пациентов с ТС, терапию эверолимусом в настоящее время получают лишь 8 из них (9%). Это связано с тем, что условием для получения препарата через «Круг добра» является подтверждение заболевания на генетическом уровне. Данная организация была создана 5 января 2021 года Указом Президента Российской Федерации «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра». Порядок приобретения лекарственных препаратов в «Круге добра» обеспечивается Постановлением Правительства РФ от 6 апреля 2021 г. N 545. Согласно Перечню категорий детей «Круга добра». К критериям для назначения эверолимуса относятся: дети с клиническим симптомокомплексом Туберозного склероза; дети с наличием симптомокомплекса Туберозного склероза, но не выявленной мутации *TSC1* или *TSC2*, подтвержденные совместным заключением двух Федеральных медицинских центров о назначении лекарственного препарата; дети с наличием выявленной мутации в гене *TSC1* или *TSC2*; дети с дисфагией до 18 лет; дети с когнитивными нарушениями до 18 лет [21].

Для обеспечения охвата пациентов с ТС современной фармакотерапией, необходима идентификация

мутаций в генах *TSC1/TSC2* у всех пациентов с дальнейшим направлением на получение терапии эверолимусом и динамическим наблюдением за развитием заболевания. Необходимо отметить, что, встречая у молодых женщин и детей изменения в легких, врачи часто ставят лимфангиолеиоматоз, не проводя дифференциальный диагноз с наличием ТС. Важно акцентировать внимание терапевтов, педиатров и врачей любых специальностей о существовании наследственного заболевания и возможном поражении других органов, главным образом сердца, почек и головного мозга.

В представленном работе в РБ генетическое тестирование было проведено 24 пациентам (28%), что отличается от мировых данных, в которых приводятся данные об обнаружении мутаций в разных странах от 13% в Нидерландах [22] до 72% в США [23], 76% в Тайвани [24], 78% в Германии [25], 80% в Великобритании [26], 83% в США [27], 89% в Бразилии [28] и 94% пациентов ТС в Мексике [29]. Данная ситуация обусловлена тем, что для выявления мутаций пациентам РБ необходимо обращаться в Медико-генетический научный центр имени (МГНЦ) Н.П. Бочкова, что не всем доступно, поскольку необходима поездка в г. Москву. Выходом из сложившейся ситуации является проведение исследований в Республиканском медико-генетическом центре, либо разработка научной диагностической программы с возможностью взятия крови в городе РМГЦ города Уфы с направлением на бесплатное исследование в МГНЦ имени Н.П. Бочкова без визита в г. Москву.

Таргетную терапию получают 9,3% пациентов с ТС из РБ, тогда как согласно мировым данным лечение рекомендуется всем пациентам [22-29]. Данное ограничение в регионе обусловлено как неполным охватом генетическим обследованием всех пациентов из РБ (поскольку для назначения эверолимуса необходимо нахождение мутаций в генах *TSC1* или *TSC2*), так и необходимостью информированного согласия пациентов на проведение лечения (не все пациенты соглашаются на терапию, особенно при невыраженных клинических проявлениях болезни). Необходимо отметить, что благодаря молекулярно-генетическому исследованию у 5 пациентов были выявлены мутации в гене *TSC1*, среди которых 3 мутации ранее не описаны в научной литературе (с.530_531delTC:p.Leu177fs, с.587C>T:p.Pro196Leu, с.936C>G:p.Tyr312X), а 2 ранее наблюдались другими исследователями: с.682C>T:p.Arg228X в Германии [25], с.2287C>T(p.Gln763Ter) в Нидерландах [22], США [23] и Бразилии [27]. У 19 пациентов в нашей работе были выявлены мутации в гене *TSC2*, среди которых ранее не описанные в научной литературе 11 патогенных вариантов (с.43delT:p.Phe15fs, с.707T>C:p.Leu236Pro, с.767G>T:p.Cys256Phe, с.931_932del:p.Ser311fs, с.973C>T:p.Gln325X, с.1225G>T:p.Glu409X, с.1840-1G>A, с.2380C>T:p.Gln794X, с.2707dupC:p.Leu902fs, с.3610+6G>A, с.4161_4162del:p.Ser1387fs). 8 мутаций, обнаруженных в РМГЦ у пациентов из РБ ранее описаны у пациентов с ТС в других странах: с.268C>T(p.Gln90X)

в США [23, 27] и Тайвани [24], с.976-15G>A в Германии [30] и США [27], с.1831C>T(p.Arg611Trp) в Индии [31], США [23], Китае [32] и Мексике [29]; с.2083C>T(p.Gln695X) в Великобритании [26], Китае [33] и США [23]; с.3095G>C(p.Arg1032Pro) в Нидерландах [34], с.3610+1G>A в Великобритании [26] и США [27], с.4174C>T(p.Gln1392X) в Китае [35] и Мексике [29], с.4242dupT(p.Lys1415fs) в США [23].

В РБ имеется опыт назначения и применения эверолимуса у 8 пациентов с выявленными мутациями в генах *TSC1* (exon 7:c.530_531delTC (p.Leu177fs*40)) и *TSC2* (exon 12:TSC2:c.1225G>T; exon 30:c.3610+6G>A; exon30:c.3610+1G>A; exon17:c.1840-1G>A; exon17c.1831C>T, а также протяженные делеции гена у 2 пациентов). В результате проводимого лечения у пациентов наблюдалась редукция таких клинических проявлений ТС, как судорожный синдром. Также при динамическом наблюдении определено улучшение когнитивных функций пациентов с ТС, получающих таргетную терапию эверолимусом. Это свидетельствует об эффективности проводимого лечения и о рентабельности назначений препарата большему числу больных ТС, для чего необходимо молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*.

Заключение


Полученные результаты свидетельствуют о более низкой частоте (в 5,9 раз) зарегистрированных случаев ТС в РБ по сравнению с мировыми данными. Это может быть связано с низкой информированностью врачей о характерных для ТС симптомах и критериях диагностики болезни. При наличии таких признаков как пятна депигментации, ангиофибромы лица, фибромы на лбу, шагреневые бляшки на коже, ангиомиолипомы почек, рабдомиомы сердца, лимфангиолейомиоматоз легких, узловые образования головного мозга клиницистам следует заподозрить наличие ТС и направить пациента на медико-генетическую консультацию. Обнаруженные статистически значимые различия в частоте встречаемости специфических для ТС проявлений могут быть обусловлены недостаточным обследованием, в связи с чем всем пациентам с ТС необходимо проведение МРТ головного мозга, УЗИ внутренних органов, ЭХО-КГ в динамике. Обязательны консультации психотерапевтов, неврологов и психологов для выявления и лечения психоневрологических расстройств. В терапии опухолевых проявлений болезни перспективно обеспечение всех нуждающихся пациентов ингибиторами mTOR, для чего необходимо подтверждение диагноза на молекулярно-генетическом уровне путем выявления мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*. Врачам различных регионов России следует знать о том, что пациентов с подозрением на наличие ТС можно направить на консультацию врача-генетика в межрегиональные медико-генетические центры, а при их отсутствии — непосредственно в МГНЦ г. Москвы, что позволит своевременно выявлять заболевание и проводить таргетную терапию.

Список литературы/References:


- Liu M., Ye J., You X. An updated meta-analysis of effectiveness and safety of mTOR inhibitors in the management of tuberous sclerosis complex patients. *Child's Nervous System*. 2024; 40(3): 823-829. doi: 10.1007/s00381-023-06200-y.
- Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 2013; 49(4): 243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Robinson J., Uzun O., Loh N.R. et al. The association of neurodevelopmental abnormalities, congenital heart and renal defects in a tuberous sclerosis complex patient cohort. *BMC Medicine*. 2022; 20(1): 123. doi: 10.1186/s12916-022-02325-0.
- Jóźwiak J., Sontowska I., Płoski R. Frequency of TSC1 and TSC2 mutations in American, British, Polish and Taiwanese populations. *Molecular Medicine Reports*. 2013; 8(3): 909-13. doi: 10.3892/mmr.2013.1583.
- Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018; 93(3): 323-331. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
- Sasongko T.H., Ismail N.F., Nik Abdul Malik N.M. et al. Rapamycin and its analogues (rapalogs) for Tuberous Sclerosis Complex-associated tumors: a systematic review on non-randomized studies using meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015; 10: 95. doi: 10.1186/s13023-015-0317-7.
- Loghini A., Popelea M.C., Todea-Moga C.D. et al. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(11): 5982. doi: 10.3390/ijms25115982.
- Mitchell R.A., Mitchell M., Williams K. The autism spectrum disorder phenotype in children with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022; 64(10): 1214-1229. doi: 10.1111/dmnc.15307.
- Mitchell R.A., Barton S.M., Harvey A.S. et al. Factors associated with autism spectrum disorder in children with tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021; 63(7): 791-801. doi: 10.1111/dmnc.14787.
- Аношкин К.И., Карандашева К.О., Алексеева Е.А. и др. Результаты использования технологии молекулярно-генетической диагностики туберозного склероза. *Медицинская генетика*. 2020; 19(6): 8-9. Anoshkin K.I., Karandasheva K.O., Alekseeva E.A. et al. The results of the use of molecular genetic technology for the diagnosis of tuberous sclerosis. *Medical Genetics*. 2020; 19 (6): 8-9. [In Russian]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.06.8-9.
- Южакова С.В., Невмержицкая К.С. Туберозный склероз у детей. В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. 2021; 125-129. Yuzhakova S.V., Nevemerzhitskaya K.S. Tuberous sclerosis in children. In the collection: Current issues of modern medical science and health care. 2021; 125-129. [In Russian].
- Li M., Zhou Y., Chen C. et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 14(1): 39. doi: 10.1186/s13023-019-1012-x.
- Yang G., Yang L., Yang X. et al. Efficacy and safety of a mammalian target of rapamycin inhibitor in pediatric patients with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis.

- Experimental and Therapeutic Medicine. 2015; 9(2): 626-630. doi: 10.3892/etm.2014.2093.
14. Mustafa H.J., Javinani A., Morning M.L. et al. Characteristics and Outcomes of Fetal Cardiac Rhabdomyoma With or Without mTOR Inhibitors, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Prenatal Diagnosis*. 2024; 44(10): 1251-1267. doi: 10.1002/pd.6640.
 15. Tong J., Ji T., Liu T. et al. Efficacy and safety of six new antiseizure medications for adjunctive treatment of focal epilepsy and epileptic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy and Behavior*. 2024; 152: 109653. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109653.
 16. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(3): 58-74. Dorofeeva M.Iu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114(3): 58-74. [In Russ.].
 17. Groves T. Enhancing the quality and transparency of health research. *British Medical Journal*. 2008; 337(7661): a718.
 18. Pandis N., Fedorowicz Z. The international EQUATOR network: enhancing the quality and transparency of health care research. *Journal of Applied Oral Science*. 2011; 19(5): 0. doi: 10.1590/s1678-77572011000500001.
 19. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126(1): 36-47. doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00006.
 20. Анализ четырехпольных таблиц сопряженности (сравнение процентных долей в двух группах) (онлайн калькулятор) [Электронный ресурс]. URL: <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. (дата обращения: 06.05.2025). Analysis of four-field contingency tables (comparison of percentages in two groups) (online calculator) [Electronic resource]. (date of the application: 06.05.2025) [In Russian].
 21. Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» [Электронный ресурс]. URL: <https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей>. (дата обращения: 06.05.2025). Foundation for the support of children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases "Circle of Good" [Electronic resource]. URL: <https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей>. (date of the application: 06.05.2025).
 22. van Slegtenhorst M., Verhoef S., Tempelaars A. et al. Mutational spectrum of the TSC1 gene in a cohort of 225 tuberous sclerosis complex patients: no evidence for genotype-phenotype correlation. *Journal of Medical Genetics*. 1999; 36(4): 285-9.
 23. Au K.S., Williams A.T., Roach E.S. et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genetics in Medicine*. 2007; 9(2): 88-100. doi: 10.1097/gim.0b013e31803068c7
 24. Hung C.C., Su Y.N., Chien S.C. et al. Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex. *BMC Medical Genetics*. 2006; 7: 72. doi: 10.1186/1471-2350-7-72
 25. Rendtorff N.D., Bjerregaard B., Frödin M. et al. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Human Mutation*. 2005; 26(4): 374-83. doi: 10.1002/humu.20227.
 26. Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *American Journal of Human Genetics*. 1999; 64(5): 1305-15. doi: 10.1086/302381.
 27. Dabora S.L., Jozwiak S., Franz D.N. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 68(1): 64-80. doi: 10.1086/316951
 28. Rosset C., Vairo F., Bandeira I.C. et al. Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0185713. doi: 10.1371/journal.pone.0185713.
 29. Reyna-Fabián M.E., Hernández-Martínez N.L., Alcántara-Ortiz M.A. et al. First comprehensive TSC1/TSC2 mutational analysis in Mexican patients with Tuberous Sclerosis Complex reveals numerous novel pathogenic variants. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 6589. doi: 10.1038/s41598-020-62759-5.
 30. Mayer K., Ballhausen W., Rott H.D. Mutation screening of the entire coding regions of the TSC1 and the TSC2 gene with the protein truncation test (PTT) identifies frequent splicing defects. *Human Mutation*. 1999; 14(5): 401-11. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(199911)14:5<401::AID-HUMU6>3.0.CO;2-R.
 31. Ali M., Girmaji S.C., Markandaya M., Shukla A.K., Sacchidanand S., Kumar A. Mutation and polymorphism analysis of TSC1 and TSC2 genes in Indian patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005; 111(1): 54-63. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00366.x.
 32. Yang G., Shi Z.N., Meng Y., Shi X.Y., Pang L.Y., Ma S.F., Zhang M.N., Wang Y.Y., Zou L.P. Phenotypic and genotypic characterization of Chinese children diagnosed with tuberous sclerosis complex. *Clinical Genetics*. 2017; 91(5): 764-768. doi: 10.1111/cge.12920.
 33. Chen H., Lin X., Lian S., Zhu W. Novel nonsense mutation of the TSC2 gene in a case of Tuberous Sclerosis Complex. *European Journal of Dermatology*. 2016; 26(3): 295-6. doi: 10.1684/ejd.2016.2735.
 34. Hoogeveen-Westerveld M., Wentink M., van den Heuvel D., Mozafari M., Ekong R., Povey S., den Dunnen J.T., van den Ouweland A., Halley D., Nellist M. Functional assessment of variants in the TSC1 and TSC2 genes identified in individuals with Tuberous Sclerosis Complex. *Human Mutation*. 2011; 32(4): 424-35. doi: 10.1002/humu.21451.
 35. Ding Y., Wang J., Zhou S., Zhou Y., Zhang L., Yu L., Wang Y. Genotype and Phenotype Analysis of Chinese Children With Tuberous Sclerosis Complex: A Pediatric Cohort Study. *Frontiers in Genetics*. 2020; 11: 204. doi: 10.3389/fgene.2020.00204.

Информация об авторах

Мустафин Рустам Наилевич  — к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), Уфа, e-mail: ruji79@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Information about the authors

Rustam N. Mustafin  — PhD, associate professor of the department of Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: ruji79@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-435-442
УДК [616.132.2-007.64-06:616.1/4]-07-085-053.2
EDN: RQHTFN



**Е.А. Захарьян¹, М.С. Радковская^{1,3}, В.А. Радковский^{1,3},
Н.Е. Морозов², О.А. Казанцева²**

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

³— Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарач» РАН», Симферополь, Россия

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО СИНДРОМА БЛАНДА–УАЙТА–ГАРЛАНДА НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**E.A. Zahar'jan¹, M.S. Radkovskaja^{1,3}, V.A. Radkovskij^{1,3},
N.E. Morozov², O.A. Kazantseva²**

¹ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation.

² — State budgetary healthcare institution of the Republic of Crimea "Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko".

³ — Federal State Budgetary Institution of Science "All-Russian National Research Institute of Vitography and Winemaking 'Magarach' of the RAS".

Features Of Diagnosis and Choice of Treatment Tactics of The First-Diagnosed Bland-White-Garland Syndrome with Severe Coexisting Somatic Pathology (Clinical Case)

Резюме

Синдром Бланда-Уайта-Гарланда (БУГ-синдром) представляет собой редкую и опасную врожденную аномалию, являющуюся одной из ведущих причин ишемии и инфаркта миокарда у детей. Без своевременного лечения и коррекции заболевание может привести к крайне тяжелым последствиям: до 90 % пациентов умирают в течение первого года жизни. В случае со взрослыми, пациенты, страдающие этим синдромом, могут столкнуться с различными осложнениями, такими как дисфункция левого желудочка, митральная регургитация, бессимптомная ишемия миокарда и инфаркт, а также высоким риском внезапной сердечной смерти. Учитывая, что заболевание редко диагностируется, важно выявлять БУГ-синдром на ранней стадии для превентивного лечения и предотвращения осложнений.

В данной работе описан уникальный случай впервые выявленного БУГ-синдрома у 27-летней пациентки. Помимо порока, женщина страдала от тяжелой сопутствующей патологии — первичного склерозирующего холангита, который осложнялся циррозом печени и гиперспленизмом. Наличие данных заболеваний в значительной степени усложнило выбор лечебной тактики, требуя персонализированного подхода. В связи с высоким риском развития послеоперационных осложнений, предпочтение было отдано малоинвазивной эндоваскулярной эмболизации левой коронарной артерии. Операция показала хорошие результаты и привела к значительному улучшению состояния пациентки, в том числе к достижению компенсации сердечной недостаточности до функционального класса II (NYHA). Представленный случай демон-

стрирует важность индивидуального подхода в лечении редких врожденных пороков сердца у взрослых, особенно при наличии серьезных сопутствующих заболеваний других органов и систем.

Ключевые слова: Синдром Бланда-Уайта-Гарланда, сосудистые мальформации, сердечная недостаточность, эндоваскулярная эмболизация

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 «ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО СИНДРОМА БЛАНДА-УАЙТА-ГАРЛАНДА НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 09.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 14.05.2025 г.

Принята к публикации 22.06.2025 г.

Для цитирования: Захарьян Е.А., Радковская М.С., Радковский В.А. и др. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО СИНДРОМА БЛАНДА-УАЙТА-ГАРЛАНДА НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 435-442. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-435-442. EDN: RQHTFN

Abstract:

ALCAPA (Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery) is a rare and dangerous congenital anomaly that is one of the leading causes of myocardial ischemia and infarction in pediatric patients. Without timely treatment and correction, the disease can lead to extremely severe consequences: up to 90 % of patients die within the first year of life. In adults, patients suffering from this syndrome may face various complications such as left ventricular dysfunction, mitral regurgitation, asymptomatic myocardial ischemia and infarction, and a high risk of sudden cardiac death. Given that this disease is rarely diagnosed, it is important to detect it early for preventive treatment and avoidance of serious disorders.

This paper describes a unique case of first-diagnosed ALCAPA syndrome in a 27-year-old female patient. In addition to the malformation, the woman suffered from severe concomitant pathology — primary sclerosing cholangitis, which was complicated by liver cirrhosis and hypersplenism. The presence of these diseases significantly complicated the choice of therapeutic tactics, requiring a personalized approach. Due to the high risk of postoperative complications, preference was given to minimally invasive endovascular embolization of the left coronary artery. The operation showed good results and led to significant improvement of the patient's condition, including the achievement of heart failure compensation up to functional class II (NYHA). This case highlights the importance of an individualized approach in the treatment of rare adult congenital heart disease, especially in the presence of serious concomitant diseases of other organs and systems.

Key words: ALCAPA Syndrome, vascular malformations, heart failure, endovascular embolization

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 « Features Of Diagnosis and Choice of Treatment Tactics of The First-Diagnosed Bland-White-Garland Syndrome with Severe Coexisting Somatic Pathology (Clinical Case)» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 09.02.2025

Reviewer approved 14.05.2025

Accepted for publication on 22.06.2025

For citation: Zahar'jan E.A., Radkovskaja M.S., Radkovskij V.A. et al. Features Of Diagnosis and Choice of Treatment Tactics of The First-Diagnosed Bland-White-Garland Syndrome with Severe Coexisting Somatic Pathology (Clinical Case). The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 435-442. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-435-442. EDN: RQHTFN

АД — артериальное давление, БУГ-синдром — Синдром Бланда-Уайта-Гарланда, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магниторезонансная томография, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Синдром Бланда-Уайта-Гарланда (БУГ-синдром), также известный как ALCAPA (от англ. Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery) — редкая врожденная патология сердца, характеризующаяся аномальным отхождением ствола левой коронарной артерии от легочного ствола. Порок встречается с частотой

1:300 000, что составляет 0,25 % - 0,5 % всех врожденных аномалий и 0,5 % всех врожденных пороков сердца [1].

В неонатальном периоде, вследствие повышенного давления в левой легочной артерии, сопоставимого с давлением в аорте, обеспечивается достаточная перфузия миокарда, и клинически патология может протекать бессимптомно. В дальнейшем в первые недели жизни,

давление в легочной артерии снижается, что приводит к недостаточной перфузии миокарда. Около 90 % случаев заболевания манифестируют в первые 2-3 месяца жизни развитием ишемии миокарда, дисфункции левого желудочка и митральной регургитации, что клинически проявляется акроцианозом, тахипноэ, тахикардией (инфантильный тип БУГ-синдрома). В случае достаточного развития коллатерального кровообращения артериальная кровь ретроградно поступает из правой коронарной артерии в левую, что также вызывает феномен обкрадывания миокарда, однако длительное время может носить субклинический характер (взрослый тип БУГ-синдрома). При наличии симптоматики преобладающими проявлениями заболевания у данной группы пациентов являются одышка, стенокардия, снижение толерантности к физической нагрузке (ФН) и внезапная сердечная смерть [2-5].

Представляем клинический случай впервые выявленного синдрома Бланда-Уайта-Гарланда у взрослой пациентки. Особенностью данного клинического случая явилось наличие тяжелой сопутствующей патологии, оказавшей влияние на тактику ведения пациентки.

Клинический случай

Пациентка В., 27 лет, обратилась в приемный покой Многопрофильного республиканского медицинского центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская Клиническая Больница им. Н.А. Семашко» г. Симферополь с жалобами на чувство перебоев в работе сердца, одышку при быстрой ходьбе, при подъеме на 2 этаж, учащенное сердцебиение при физической нагрузке (ФН). При объективном осмотре выявлена гепатомегалия, спленомегалия; пациентка низкого роста, со сниженной массой тела (рост — 148 см; масса тела — 43,0 кг; индекс массы тела — 19,6 кг/м²).

Со слов пациентки, с детского возраста состоит на диспансерном учете у кардиолога в связи с наличием минимальной аортальной недостаточности и минимального стеноза клапана легочной артерии. От занятий физкультуры в школе была освобождена в силу низкой толерантности к физической нагрузке. С раннего детства беспокоит интенсивный кожный зуд. С подросткового возраста периодически отмечает повышение артериального давления (АД) до 170/80 мм рт. ст., адаптирована к цифрам 110/70 мм рт. ст., ситуационно принимала эналаприл. Во время первой беременности (2021 г.) наблюдалось повышение АД до 180-190/80 мм рт. ст., проводилось лечение препаратом метилдопа; тогда же впервые была выявлена тромбоцитопения до $34,0 \times 10^9/\text{л}$. Течение беременности осложнилось развитием эклампсии, родоразрешение происходило путем кесарева сечения на 34-й неделе. Через месяц после родов пациентка была госпитализирована с развившимся отеком легких неясного генеза; выписана на диуретической терапии, которую принимала некоторое время с последующей самостоятельной отменой.

В дальнейшем, с весны 2023 года пациентка, отмечает ухудшение общего состояния, нарастание одышки,

снижение толерантности к физической нагрузке. В сентябре 2023 года самостоятельно обратилась в приемный покой ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», где был выявлен пароксизм фибрилляции предсердий с тахисистолией желудочков, вследствие чего пациентка госпитализирована в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. Ритм восстановлен медикаментозно путем введения амиодарона (450,0 мг). В рамках госпитализации пациентке проведено эхокардиографическое исследование: левое предсердие — 6,1 см, объем левого предсердия — 150 мл, конечно-диастолический объем левого желудочка — 87 мл, конечно-систолический объем левого желудочка — 36 мл, толщина межжелудочковой перегородки — 0,9 см, толщина задней стенки левого желудочка — 0,9 см, фракция выброса левого желудочка — 58 %, митральная регургитация I степени, двухстворчатый аортальный клапан, аортальная регургитация I степени. По результатам лабораторного обследования у пациентки диагностирована трехростковая цитопения, холестатический синдром (табл. 1).

Пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки с контрастированием аорты: выявлено anomalous отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии — синдром Бланда-Уайта-Гарланда,

Таблица 1. Результаты лабораторных методов исследования.

Table 1. Results of laboratory methods of examination

Показатель Indicator	Результат Result	Норма Standard
Общий анализ крови Total blood count		
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	88,0	120,0-140,0
Гематокрит (%) Hematocrit (%)	29,3	36,0-42,0
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$) Red blood cells ($10^{12}/\text{л}$)	3,6	3,9-4,7
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$) Platelets ($10^9/\text{л}$)	94	150-400
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$) Leukocytes ($10^9/\text{л}$)	1,8	4,0-9,0
Биохимическое исследование крови Blood biochemical examination		
Щелочная фосфатаза (Е/л) Alkaline phosphatase (U/L)	128,6	<105,0
ГГТП (Е/л) GGTP (U/L)	134,2	<32
АЛТ (Е/л) ALT (U/L)	40,9	32
АСТ (Е/л) AST (U/L)	27,3	31
Билирубин (мкмоль/л) Bilirubin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	17,0	3,4-17,0

Сокращения. ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза
Abbreviations. GGTP — gamma-glutamyltranspeptidase, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase

прослеживались извитые дистальные отделы правой коронарной артерии диаметром до 3 мм. Отмечалась выраженная дилатация левого предсердия. Размер селезенки резко увеличен: 68x136x177мм (селезеночный индекс — 1637), селезеночная вена расширена до 17,5 мм. Деформация печени; локальный участок расширения единичной печеночной вены в S4b (рис. 1).

Выписана со следующими рекомендациями по терапии: ривароксабан 20 мг 1 р/д, метопролола сульфат 50 мг 1 р/д, аллапинин 25 мг 3 р/д. На фоне приема ривароксабана пациентка отмечала обильные менструации, в результате чего препарат был самостоятельно отменен. Позже, в связи с выраженным головокружением, была самостоятельно снижена доза аллапинина

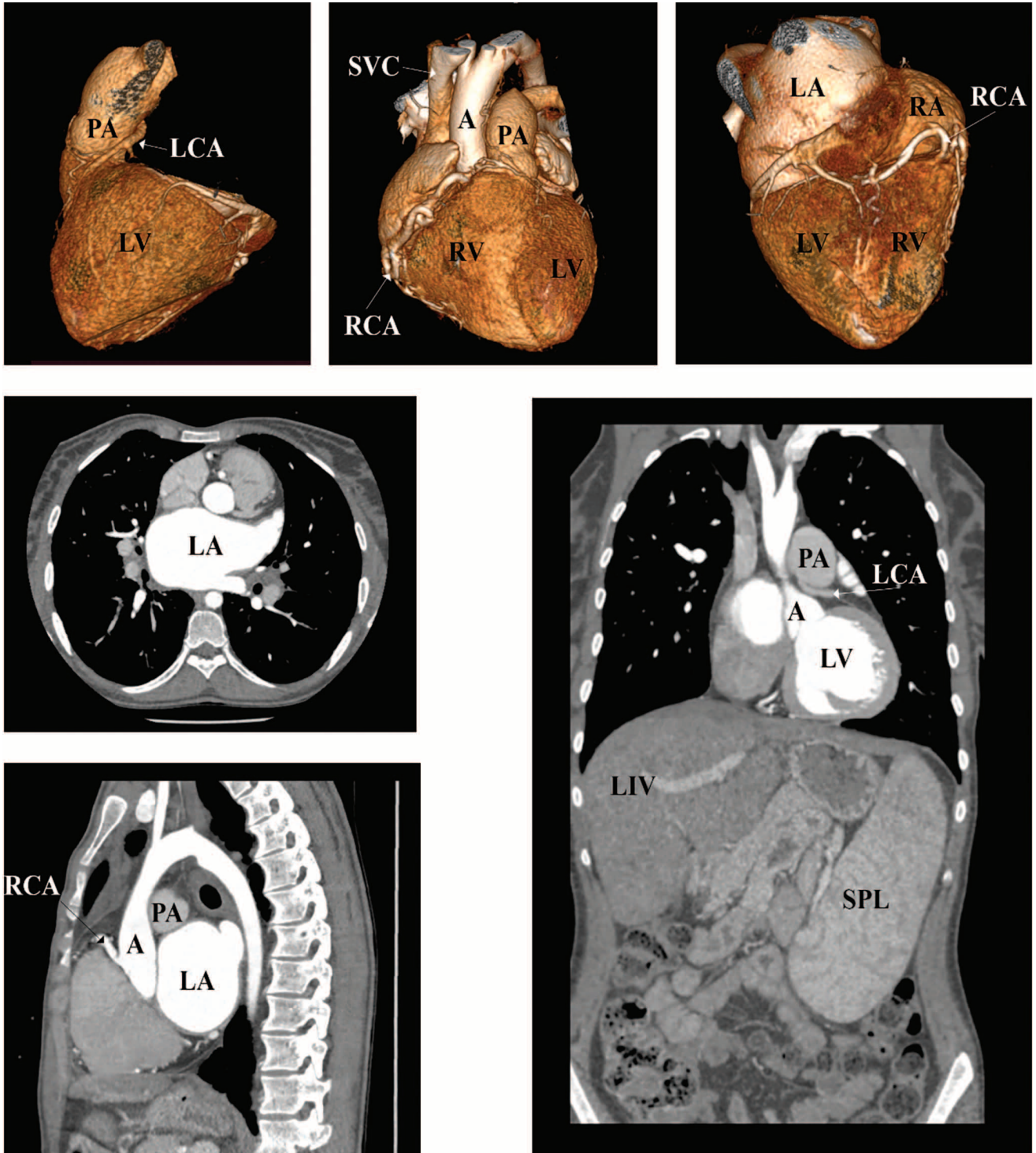


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и органов грудной клетки

Обозначения: RA — правое предсердие, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, RV — правый желудочек, A — аорта, PA — легочная артерия, RCA — правая коронарная артерия, LCA — левая коронарная артерия, LIV — печень, SPL — селезенка

Figure 1. Multi-slice computed tomography of the abdominal cavity and of the chest organs

Designations: RA — right atrium, LA — left atrium, LV — left ventricle, RV — right ventricle, A — aorta, PA — pulmonary artery, RCA — right coronary artery, LCA — left coronary artery, LIV — liver, SPL — spleen

до 25 мг в сутки. После выписки сохранялась одышка, давящий дискомфорт за грудиной при умеренной ФН, быстрая утомляемость, слабость. Направлена на госпитализацию в Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова г. Санкт-Петербург для обследования и обсуждения консилиумом выбора метода лечения.

В январе 2024г. поступила в отделение терапии НМИЦ им. В.А. Алмазова в плановом порядке. Учитывая имеющийся у пациентки синдром портальной гипертензии неясной этиологии, для исключения склерозирующего холангита выполнены магнитно-резонансная холангиография (МР-холангиография), а также фибросканирование печени. Данные эластографии печени соответствует F4 стадии фиброза по шкале METAVIR. При МР-холангиографии — картина, соответствующая склерозирующему холангиту. МР-признаки цирротических изменений печени, спленомегалии, желчнокаменная болезнь, дискинезии желчного пузыря (деформация, нарушение коллоидных свойств желчи), эктопии правой почки. Впервые установлен диагноз первичного склерозирующего холангита с исходом в гиперспленизм с развитием цирроза печени. Показан постоянный прием урсодезоксихолевой кислоты, терапия неселективными бета-блокаторами.

По данным коронарографии передняя межжелудочковая ветвь и огибающая ветвь левой коронарной артерии гипоперфузированы, диффузно изменены, без формирования значимых стенозов, заполняются ретроградно по межсистемным коллатералям из извитой, крупного диаметра (около 5 мм) правой коронарной артерии.

Для оценки значимости ишемии миокарда выполнено магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) — 46%; конечный диастолический объём — 133 мл; конечный систолический объём — 59 мл; дилатация левых камер сердца; стенки ЛЖ не утолщены; сократительная способность ЛЖ умеренно снижена за счет диффузной гипокинезии; признаки отека миокарда не определяются. На отсроченных постконтрастных изображениях отчетливого патологического накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ не выявлено.

За время наблюдения отмечались короткие симптомные, гемодинамически малозначимые пароксизмы фибрилляции предсердий с частой сокращения желудочков (ЧЖС) до 110 в мин. При суточном мониторинге электрокардиографии (ЭКГ) на фоне терапии соталолом в дозе 120 мг в сутки — пароксизмы трепетания предсердий с преимущественным проведением 2:1, 3:1 общей длительностью до 2 сек с частотой 108-116 (средняя 112) уд/мин. Других значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

Пациентке был выставлен клинический диагноз:

Основной: Врожденный порок сердца: синдром Бланда-Уайта-Гарланда (аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии). Гипоплазия нисходящего отдела грудной аорты. Двустворчатый аортальный клапан. Аортальная недостаточность I степени. Стеноз митрального клапана I степени. Сим-

птоматическая артериальная гипертензия 3 стадия, частично контролируемое течение, риск сердечно-сосудистых осложнений 4, целевой уровень АД <130/70-79.

Осложнения: Пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий. CHA2DS2-VASc 2 балла, HAS-BLED 1 балл, EHRA 2 балла. ХСН IIA с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (46%), III ФК.

Сопутствующий: Дефицит массы тела. Кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Дискинезия желчевыводящих путей. Желчнокаменная болезнь. Мелкие конкременты желчного пузыря. Холестаз. Фиброз печени METAVIR F4. Спленомегалия. Гиперспленизм. Железодефицитная анемия легкой степени. Тромбоцитопения I ст. Лейкопения I ст.

Принимая во внимание сопутствующую патологию и связанные с этим послеоперационные риски, принято решение в пользу малоинвазивного вмешательства. В марте 2024 года выполнена эндоваскулярная эмболизация ствола левой коронарной артерии, отходящей от легочной артерии. Под местной анестезией раствором лидокаина (1% — 20,0) выполнена пункция и катетеризация бедренной вены, произведена эмболизация ствола левой коронарной артерии окклюдером 7×7 мм. При контрольной ангиографии — кровоток по левой коронарной артерии осуществляется коллатерально из правой коронарной артерии, кровоснабжение левой коронарной артерии из легочной артерии отсутствует. Послеоперационный период протекал без осложнений. В результате оперативного вмешательства состояние пациентки улучшилось, достигнута компенсация сердечной недостаточности на уровне ФК II (NYHA). Для постоянного приема пациентке рекомендованы: урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут, фолиевая кислота 15 мг/сут, валсартан/сакубитрил 100 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, соталол 160 мг/сутки, аписабан 5 мг 2 р/д, адеметионин 400 мг 1 таб 1 р/д — 1 месяц. Временная шкала событий представлена на рисунке 2.

Обсуждение

БУГ-синдром является заболеванием, как правило клинически манифестирующим в детском и, крайне редко, во взрослом возрасте. Согласно литературным данным, без хирургического вмешательства более 90% пациентов с данной патологией умирает в течение первого года жизни [1]. Таким образом, поздняя презентация, как в нашем случае, является исключением. С учетом отсутствия каких-либо специфичных симптомов заболевания и частой манифестацией в виде декомпенсации сердечной деятельности, необходимо проведение дифференциальной диагностики БУГ-синдрома с кардиомиопатиями и ишемической болезни сердца, особенно у пациентов молодого возраста. Целесообразно включать в диагностический алгоритм, помимо клинического обследования, такие современные методы визуализации, как эхокардиография, МРТ сердца, КТ-ангиография и коронарная ангиография. Эти диагностические инструменты необходимы для точного

ВРЕМЕННАЯ ШКАЛА

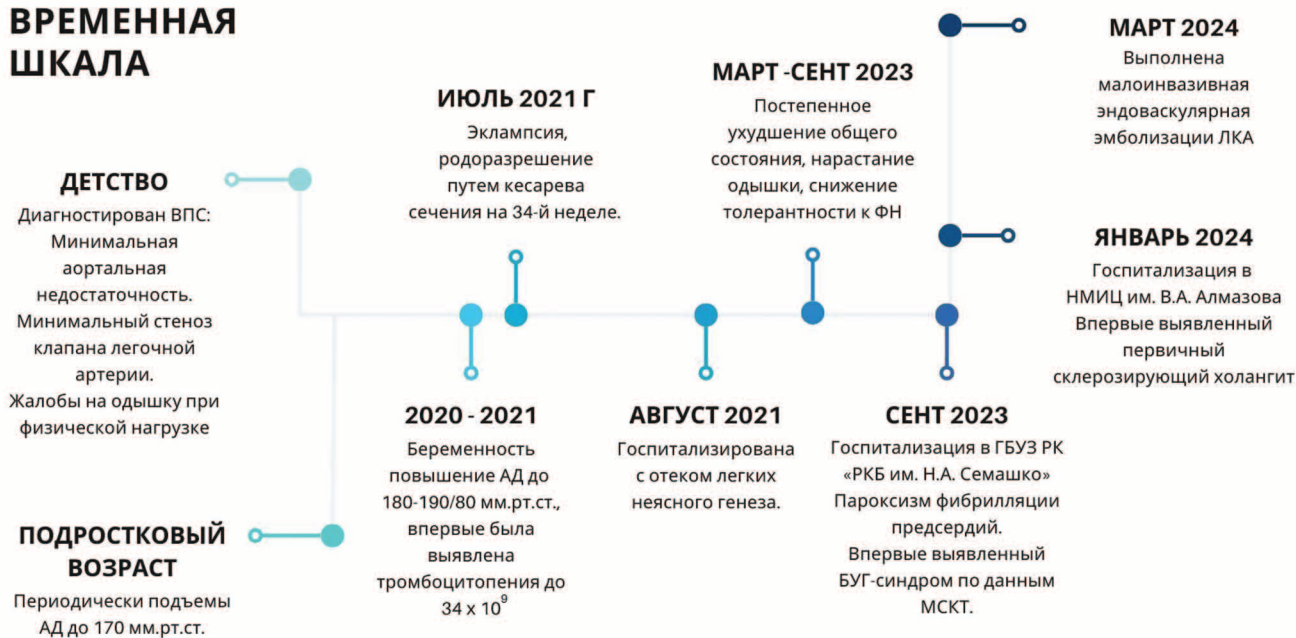


Рисунок 2. Временная шкала

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца; АД — артериальное давление; ФН — физическая нагрузка; БУГ-синдром — Синдром Бланда-Уайта-Гарланда; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ЛКА — левая коронарная артерия.

TIMELINE

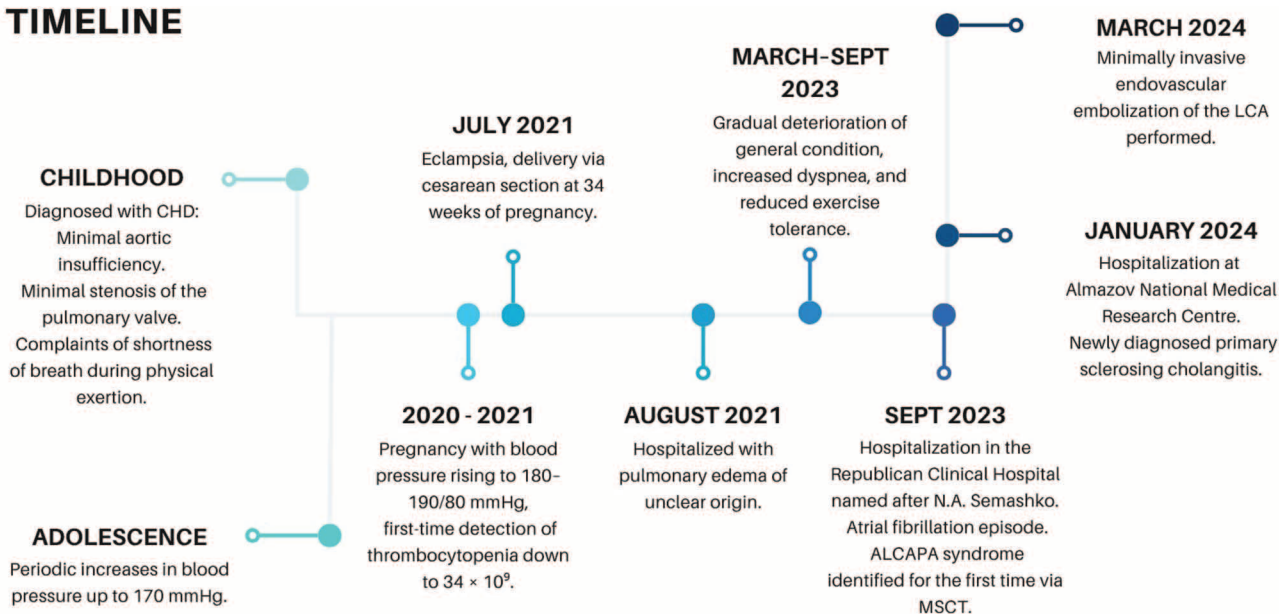


Figure 2. Timeline

Abbreviations: CHD — congenital heart defect; BP — blood pressure; PA — physical activity; ALCAPA — anomalous left coronary artery from the pulmonary artery; MSCT — multi-slice computer tomography; LCA — left coronary artery.

определения анатомии коронарных сосудов, оценки перфузии миокарда и планирования хирургического вмешательства. В описанном случае длительная относительная стабильность обусловлена формированием коллатерального кровообращения, обеспечивающего ретроградный кровоток из правой коронарной артерии в бассейн левой. Тем не менее, данные эхокардиографического исследования и результаты МРТ сердца свидетельствуют о дилатации левых отделов и умеренном снижении сократительной способности левого желудочка, что указывает на постепенное нарастание

нарушений гемодинамики с развитием диастолической и систолической дисфункции.

В представленном клиническом случае отмечается редкое сочетание врожденного порока сердца — синдрома Бланда-Уайта-Гарланда и тяжелой гепатобилиарной патологии, представленной первичным склерозирующим холангитом с формированием цирроза печени и признаками портальной гипертензии. Данная комбинация патологии встречается в литературе в единичных наблюдениях, что определяет ее научную значимость и подчеркивает необходимость анализа

механизмов компенсации и декомпенсации в подобных случаях. Учитывая наличие высокого риска развития интраоперационных и послеоперационных осложнений (массивные профузные кровотечения, острое повреждение почек, инфекционные осложнения) при выполнении открытого кардиохирургического вмешательства, частота которых, как правило, коррелирует с его объемом и длительностью искусственного кровообращения, в данной клинической ситуации предпочтительным выбором явилась эндоваскулярная коррекция врожденного порока сердца ввиду более низких операционных рисков [6,7]. Применение малоинвазивной эмболизации ствола левой коронарной артерии представляется оправданным в условиях выраженной соматической отягощенности, что позволило частично устранить патологический коронарный кровоток и снизить ишемическую нагрузку на левый желудочек. Дальнейшее ведение пациентки предполагало коррекцию антиаритмической и гепатопротекторной терапии с учетом сохраняющихся пароксизмов фибрилляции предсердий и печеночной недостаточности. Результаты динамического наблюдения будут иметь практическую ценность для разработки тактики мультидисциплинарного ведения пациентов со схожим полиморбидным фоном.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует особенности диагностики и лечения при сочетании БУГ-синдрома и первичного склерозирующего холангита, осложненного циррозом печени и портальной гипертензией. Представленная клиническая ситуация подчеркивает необходимость комплексного подхода к обследованию и ведению, ориентированному на контроль сердечно-сосудистой патологии и коррекцию тяжёлых дисфункций гепатобилиарной системы. Полученный опыт может быть использован при определении терапевтических и хирургических стратегий у пациентов с комбинированными редкими патологиями, а также при оценке рисков и планировании беременности у данной категории пациентов.

Заключение

Синдром Бланда-Уайта-Гарланда — редкая врожденная аномалия коронарного кровообращения, чаще манифестирующая в младенчестве. Описанный случай демонстрирует возможность длительного компенсированного течения за счет развития коллатерального кровообращения, что позволило пациентке дожить до взрослого возраста без хирургической коррекции. Сложность ведения пациентки обусловлена сочетанием БУГ-синдрома с тяжелой сопутствующей патологией, включая первичный склерозирующий холангит с исходом в цирроз печени. Современные методы визуализации позволили своевременно диагностировать заболевание и оценить степень ишемии миокарда. С учетом высокого риска открытого хирургического вмешательства был выбран малоинвазивный эндоваскулярный метод, который привел к стабилизации состояния и компенсации хронической сердечной недостаточности. Данный случай подчеркивает важность ранней

диагностики врожденных аномалий коронарных артерий, применения мультидисциплинарного подхода и персонализированной тактики лечения, особенно у пациентов с отягощенным соматическим фоном.

Вклад авторов:

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

Захарьян Е.А.: сбор, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи, общее руководство работой

Радковская М.С.: сбор, анализ и интерпретация данных, написание рукописи

Радковский В.А.: сбор, анализ и интерпретация данных, написание рукописи

Морозов Н.Е.: сбор, анализ и интерпретация данных

Казанцева О.А.: сбор, анализ и интерпретация данных

Author Contribution:

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

Zakharyan E.A.: collection, analysis and interpretation of data, final approval of the manuscript, general supervision of the work

Radkovskaya M.S.: collection, analysis and interpretation of data, manuscript writing

Radkovsky V.A.: collection, analysis and interpretation of data, manuscript writing

Morozov N.E.: collection, analysis and interpretation of data

Kazantseva O.A.: collection, analysis and interpretation of data


Список литературы/References:

1. Peña E., Nguyen E.T., Merchant N., et al. ALCAPA syndrome: not just a pediatric disease. *RadioGraphics*. 2009;29:553–565. doi: 10.1148/rg.292085059.
2. Beasley G.S., Stephens E.H., Backer C.L., et al. Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (ALCAPA): a systematic review and historical perspective. *Curr Pediatr Rep*. 2019;7(2):45–52. doi: 10.1007/s40124-019-00191-8.
3. Yau J.M., Singh R., Halpern E.J., et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman. *Clin Cardiol*. 2011;34:204–210. doi: 10.1002/clc.20848
4. Kayalar N., Burkhart H.M., Dearani J.A., et al. Congenital coronary anomalies and surgical treatment. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:239–251. doi: 10.1111/j.1747-0803.2009.00301.x
5. Kaplan M., Cimen S., Kut M.S. et al. Cardiac operations for patients with chronic liver disease. *Heart Surg Forum*. 2002;5(1):60–5.
6. Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Абдоминальные осложнения при операциях на сердце с искусственным кровообращением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(1):75–86. doi: 10.17802/2306-1278-2014-1-75-86
7. Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Grigoriev E.V. Abdominal complication after cardiac surgical procedures with extracorporeal circulation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(1):75–86. doi: 10.17802/2306-1278-2014-1-75-86 [In Russian].
8. Lopez-Delgado J.C., Putzu A., Landoni G. The importance of liver function assessment before cardiac surgery: a narrative review. *Front Surg*. 2022;9:1053019. doi: 10.3389/fsurg.2022.1053019.

Информация об авторах:

Захарьян Елена Аркадьевна — к.м.н., доцент кафедры Внутренней медицины № 1 Федеральное государственное автономное образова-

тельное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: locren@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

Радковская Марина Сергеевна  — ординатор кафедры Терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины); м.н.с. лаборатории аналитических и инновационных исследований Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: mari_feod@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-7575>


Радковский Владислав Алексеевич — ординатор кафедры Лучевой диагностики и лучевой терапии Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: vladradkovskij@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1205-8923>

Морозов Никита Евгеньевич — врач сердечно-сосудистый хирург Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь

Казанцева Оксана Александровна — врач кардиолог Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-538X>

Authors Information:

Elena A. Zakharyan — PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, e-mail: locren@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

Marina S. Radkovskaya  — resident of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology, General Medical Practice (Family Medicine); junior researcher of the laboratory of analytical and innovative research of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, e-mail: mari_feod@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-7575>

Vladislav A. Radkovsky — resident of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, e-mail: vladradkovskij@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1205-8923>

Nikita E. Morozov — cardiovascular surgeon State Budgetary Institution of Healthcare of the Republic of Crimea "Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko", Simferopol

Oksana A. Kazantseva — cardiologist State Budgetary Institution of Healthcare of the Republic of Crimea "Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko", Simferopol, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-538X>






 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Устали искать качественную медицинскую информацию?

Мы уже всё нашли для вас!

Telegram-канал журнала «Архивъ внутренней медицины» — это:

-  **Только доказательная медицина** — без мифов и спекуляций
-  **Клинические лайфхаки** — готовые решения для сложных случаев
-  **Разборы исследований** — без воды, с практическими выводами
-  **Записи конференций** — доступ к выступлениям ведущих специалистов
-  **Профессиональное сообщество** — общение с коллегами

Подписывайтесь — будет полезно!

 <https://t.me/medarhive>



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-443-451

УДК [616-008.9-06:616.447-006.6]-07

EDN: СКМНFO



**В.Н. Ларина, Е.В. Кудина, Д.С. Амирян,
Е.Н. Шерегова, К.А. Замятин, Л.А. Корсаева**

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, Россия

НЕСВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

**V.N. Larina, E.V. Kudina, D.S. Amirian,
E.N. Sheregova, K.A. Zamyatin, L.A. Korsaeva**

Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Untimeliness of Diagnosis of Parathyroid Cancer on The Background of Long-Term Hypercalcemia

Резюме

Гиперкальциемия представляет собой нарушение минерального обмена, возникающее, как правило, в результате повышения функции паращитовидных желез с развитием гиперпаратиреоза. Данное состояние могут спровоцировать различные факторы, например, развитие доброкачественной гиперплазии паращитовидных желез, облучение, употребление определенных лекарственных препаратов, снижение уровня кальция в организме, патология со стороны почек, а также нарушение функции паращитовидных желез и другие. Сложность диагностики данной патологии обусловлена как редкой встречаемостью, так и отсутствием патогномичной симптоматики. Клинические проявления гиперкальциемии многообразны и проявляются патологией желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также развитием мочекаменной болезни и остеопорозом. Важность своевременного диагностирования гиперкальциемии обусловлена не только необходимостью улучшить качество жизни пациента и предотвратить развитие осложнений, но и возможностью раннего выявления наиболее грозной причины гиперпаратиреоза — рака паращитовидных желез. В статье обсуждается история болезни пациента 46 лет, отражающая позднюю диагностику гиперкальциемии и развитие рака паращитовидной железы, несмотря на длительно существующие клинические проявления гиперкальциемии и стойкие отклонения лабораторных показателей с повышением уровня щелочной фосфатазы; свободного и ионизированного кальция. Сделан акцент на проявлениях гиперкальциемии, которые должны были насторожить врачей и направить диагностический поиск в правильное русло. Подчеркивается важность тщательного сбора анамнеза и интерпретации каждого клинического проявления.

Ключевые слова: гиперкальциемия злокачественных новообразований, паратиреоидный гормон, паращитовидные железы, кальций

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 «НЕСВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 27.05.2024 г.

Одобрена рецензентом 29.05.2025 г.

Принята к публикации 08.07.2025 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Кудина Е.В., Амирян Д.С. и др. НЕСВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 443-451. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-443-451. EDN: СКМНФО

Abstract

Hypercalcemia is a disorder of mineral metabolism that typically arises due to increased parathyroid gland function, leading to hyperparathyroidism. This condition can be triggered by various factors, such as the development of benign parathyroid hyperplasia, radiation exposure, the use of certain medications, decreased calcium levels in the body, renal pathology, impaired parathyroid gland function, and others. The complexity of diagnosing this condition is attributed to its rare occurrence and the absence of pathognomonic symptoms. The clinical manifestations of hypercalcemia are diverse and include gastrointestinal and nervous system disorders, as well as the development of urolithiasis and osteoporosis. The importance of timely diagnosis of hypercalcemia lies not only in the need to improve the patient's quality of life and prevent complications but also in the early detection of the most severe cause of hyperparathyroidism—parathyroid cancer. This article discusses the case history of a 46-year-old patient, illustrating the delayed diagnosis of hypercalcemia and the development of parathyroid cancer despite long-standing clinical manifestations of hypercalcemia and persistent laboratory abnormalities, including elevated levels of alkaline phosphatase, free and ionized calcium. The clinical case analysis emphasizes the manifestations of hypercalcemia that should have alerted clinicians and guided the diagnostic process in the right direction. The importance of thorough history-taking and the interpretation of each clinical manifestation is underscored.

Key words: hypercalcemia of malignant neoplasms, parathyroid hormone, parathyroid glands, calcium

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 « Untimeliness of Diagnosis of Parathyroid Cancer on The Background of Long-Term Hypercalcemia» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 27.05.2024

Reviewer approved 29.05.2025

Accepted for publication on 08.07.2025

For citation: Larina V.N., Kudina E.V., Amirian D.S. et al. Untimeliness of Diagnosis of Parathyroid Cancer on The Background of Long-Term Hypercalcemia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 443-451. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-443-451. EDN: СКМНФО

IL — Interleukin — Интерлейкин, PTHrP — parathyroid hormone-related protein — паратгормоноподобный белок, ГКЗН — гиперкальциемия злокачественных новообразований, ЗНО — злокачественное новообразование, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПЩЖ — паращитовидная железа, УЗИ — ультразвуковая диагностика, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

Рак паращитовидной железы (ПЩЖ) представляет собой редкое спорадическое или наследственное эндокринное злокачественное новообразование (ЗНО), на долю которого приходится <1% случаев первичного гиперпаратиреоза, характеризующееся нарушением обмена кальция и фосфора с поражением других систем органов [1, 2].

Гиперкальциемия встречается примерно у 1% населения мира, среди которого у 90% лиц она связана со ЗНО [3, 4].

Гиперкальциемия злокачественных новообразований (ГКЗН) — состояние, которое характеризуется высокой смертностью и является наиболее частым метаболическим осложнением онкологической патологии [5].

При опухолях гиперкальциемия в большинстве случаев может быть вызвана повышенной резорбцией кости с высвобождением кальция с последующей нагрузкой гиперкальциемией на почки [6].

Гиперкальциемия определяется при концентрации кальция выше 10,5 мг/дл и является относительно распространенной проблемой, которая всегда отображает наличие основного заболевания [3, 6].

Механизмы развития гиперкальциемии

Различают четыре основных механизма гиперкальциемии:

1. Избыточный синтез внепочечного 1,25[ОН]2D.
2. Гуморальная ГКЗН.
3. Локальная остеолитическая гиперкальциемия с секрецией других гуморальных факторов, связанных с повышением уровня кальция крови.
4. Эктопическая продукция ПТГ.

Первичный гиперпаратиреоз.

В 80% случаев первичный гиперпаратиреоз возникает на фоне доброкачественной гиперплазии (аденома) одной паращитовидной железы, а в 20% — двух-трех желез, редко — всех четырех, что приводит к избыточной секреции ПТГ. Данное состояние в менее 1% случаях развивается при раке ПЩЖ, как у мужчин, так и у женщин.

Вторичный гиперпаратиреоз.

Состояние, при котором такие патологии, как гипокальциемия или хроническое заболевание почек, провоцируют повышенную секрецию ПТГ паращитовидными железами.

Третичный гиперпаратиреоз.

Функционирование паращитовидных желез, приобретающее автономный характер продукции ПТГ, не зависящий от экзогенной стимуляции, называется третичным гиперпаратиреозом.

Клинические проявления

Симптомы ГКЗН появляются при уровне общего кальция выше 3,0 ммоль/л и являются неспецифическими, однако, их проявление напрямую зависит от тяжести состояния, уровня кальция и наличия или отсутствия костных метастазов [5].

В зависимости от содержания кальция гиперкальциемию классифицируют на:

- легкую — концентрация кальция в сыворотке крови <10,5-12 мг/дл [3 ммоль/л];
- умеренную — Ca 12,1–14 мг/дл [3–3,5 ммоль/л];
- тяжелую — Ca >14 мг/дл [>3,5 ммоль/л] [4, 5, 7].

Клинические проявления гиперкальциемии со стороны сердечно-сосудистой системы зависят не только от уровня кальция в крови, но и от наличия сопутствующей патологии. При увеличении кальция в крови до 3,2-3,4 ммоль/л возможно снижение автоматизма и укорочение длительности систолы желудочков.

При уровне кальция выше 3,3 ммоль/л наблюдается укорочение интервала QT, при уровне 3,3-4,0 ммоль/л — атриовентрикулярная блокада, при уровне выше 4,0 ммоль/л возрастает риск внезапной остановки сердца. У пациентов возможно развитие фибрилляции желудочков, брадиаритмии и артериальной гипертензии.

Психоневрологические нарушения проявляются усталостью, вялостью, апатией, гипорефлексией, мышечной слабостью с развитием парезов и паралича, головной болью, судорогами, нарушениями восприятия и поведения, признаками подкоркового отека, сопором и комой. По мере прогрессирования неврологических расстройств на фоне полиурии и полидипсии развивается дегидратация, почечная недостаточность, прогрессирование мочекаменной болезни с нефрокальцинозом и нефролитиазом.

Такие диспепсические явления, как тошнота, рвота, запор, могут привести к развитию анорексии, язвенной болезни или кишечной непроходимости. К неспецифическим проявлениям также относят кожный зуд и боль в костях [2, 6].

Диагностика

Во время первичного обследования определяют уровень сывороточного кальция — сумма физиологически неактивного, связанного с переносчиком, и активного, ионизированного кальция. Однако повышенный уровень кальция требует повторного подтверждения с уточнением концентрации общего и ионизированного кальция. В данном случае следует учитывать факторы, влияющие на интерпретацию результатов: сывороточный белок альбумин, рН крови. При отклонении уровня альбумина от нормы уровень

сывороточного кальция необходимо скорректировать с помощью формулы:

$$\text{Скорректированный кальций} = \text{общий кальций} + [0,8 \times (4,0 - \text{альбумин})].$$

Далее измеряют ПТГ и РТНгР, повышение уровня которых не происходит одновременно, за исключением наличия более одной причины. В случае высокого уровня ПТГ на фоне гиперкальциемии возможны гипофосфатемия, гиперхлоремия и легкий метаболический алкалоз. При снижении уровня РТНгР измеряют концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D. Гиперкальциемия с обнаруженным низким уровнем ПТГ, РТНгР и 1,25 [ОН] 2D на фоне метастазирования в кости может быть рассмотрена, как причина ГКЗН.

Визуализирующие методы обследования первичного гиперпаратиреоза не относят к обязательным, однако они предоставляют информацию о локализации поражения железы для дальнейшего оперативного вмешательства. Также, применяют денситометрию для оценки минеральной плотности кости.

Рак паращитовидной железы

Встречаемость рака ПЩЖ не зависит от пола, в отличие от первичного гиперпаратиреоза, где соотношение по встречаемости заболевания у женщин и мужчин составляет 3–4:1, а также не имеет расовой предрасположенности. Заболевание дебютирует в возрасте около 50 лет на момент постановки диагноза [8-10].

Клиническая картина

Рак ПЩЖ, в большинстве случаев, представлен функционирующей опухолью, для которой характерны признаки гиперкальциемии. При ЗНО ПЩЖ наиболее выраженными являются симптомы со стороны костной и почечной системы: полиурия, полидипсия, проявления мочекаменной болезни (почечные колики), боль в костях, патологические переломы [8, 11].

Крайне редко рак ПЩЖ может встречаться в виде нефункционирующей опухоли с нормокальциемией и пальпируемым образованием на шее, которая часто определяется на поздних стадиях из-за трудностей диагностики. При данном типе опухоли наблюдается тенденция к метастазированию с разной локализацией: шейные лимфатические узлы, кости, печень и легкие [8].

Диагностика

Вследствие обезвоживания и нефролитиаза и/или нефрокальциноза на фоне гиперкальциемии и повышенного уровня ПТГ в сыворотке крови снижается скорость клубочковой фильтрации.

В амбулаторной практике проведение биохимического анализа крови необходимо для выявления повышенного уровня щелочной фосфатазы, что может указывать на тяжесть поражения скелета, и определения хорионического гонадотропина человека, в частности его гипергликозилированной изоформы [9, 11].

В первую очередь, для диагностики рака ПЩЖ проводят ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором обнаруживают образования больших размеров (>3,0 см), тенденцию к неомогенности со сниженной эхогенностью, признаки дегенерации (кистозные полости, кальцификаты, неровные края). Для исключения поражения лимфатических узлов также показано УЗИ, при необходимости — с последующей биопсией.

Для уточнения локализации поражения выполняют компьютерную томографию с контрастом.

Магнитно-резонансная томография позволяет оценить состояние мягких тканей шеи с целью выявления возможного развития эктопических желез и установления связи с окружающими структурами.

Для клеток злокачественной опухоли характерен повышенный метаболизм глюкозы из-за наличия большого количества белков-переносчиков. Поэтому, в качестве высокоинформативного метода исследования, используют позитронно-эмиссионную томографию с фтордезоксиглюкозой, что дает возможность легко оценить первичные опухоли, однако микрометастатические поражения размером <6 мм могут быть упущены. Агрессивность опухоли ПЩЖ связана с показателем стандартизированных значений поглощения [8, 11].

Для определения первичной локализации новообразования и обнаружения метастатических поражений проводят скинтиграфию с технецием [^{99m}Tc]. Однако скинтиграфия малоинформативна для проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований [11, 12].

К признакам ЗНО ПЩЖ с атипичными цитологическими и архитектурными особенностями относят клеточные гнезда в соединительнотканной перегородке, выраженный фиброз ткани, опухолевые клетки, обнаруженные в опухолевой капсуле или подозрение на инвазию, а также цитологическую атипию, проявляющуюся митотической активностью >5/10 мм² или индексом пролиферации Ki-67 >5% [8, 9, 11, 12].

Пациентам с верифицированным раком ОЩЖ рекомендуется проведение молекулярно-генетического анализа с целью исключения герминальных мутаций в гене CDC73, а также иммуногистохимических исследований [13].

Несмотря на наличие достаточного диагностического арсенала для диагностики ЗНО ПЩЖ следует отметить, что в первичном звене врачам далеко не всегда удается проявить должную онкобдительность, в силу таких факторов как загруженность специалистов, кадровый дефицит и ограничение времени на прием.

Представленный ниже клинический случай пациента, 46 лет, наблюдающегося у врача-терапевта с 2014 г., наглядно демонстрирует важность учета и взвешивания анализа всех клинических и лабораторных проявлений конкретного заболевания, что особенно важно для диагностики заболеваний, редко встречающихся в обычной работе врача общей практики.

В январе 2017 г. пациент обратился к участковому врачу-терапевту, с жалобами на боль в эпигастрии, вздутие живота, изжогу, темный стул в течение

2 месяцев на фоне приема висмута трикалия дицитрата. Проведена ЭГДС, выявлен поверхностный гастрит, умеренно выраженный бульбит. Со слов пациента, ранее диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, однако документального подтверждения диагноза нет. При фиброколоноскопии (ФКС) подтверждена дискинезия по гипертоническому типу, органической патологии не выявлено. УЗИ гепатобилиарной системы: гепатомегалия, признаки жирового гепатоза. В анализах крови отмечалось умеренное повышение трансаминаз (АЛТ 79 Ед/л, АСТ 81 Ед/л (в норме до 40 Ед/л)), гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,1 ммоль/л, в норме 3,4-6 ммоль/л), повышение СОЭ (77 мм/час, в норме — 1-30 мм/час). Пациент консультирован гастроэнтерологом. Диагноз: хронический поверхностный гастрит, хронический дуоденит, обострение, стеатогепатит, синдром раздраженной кишки без диареи. Рекомендовано соблюдение диеты, прием ингибиторов протонной помпы, ферментных препаратов и пробиотиков.

При сборе анамнеза гастроэнтеролог отметил ранее диагностированную мочекаменную болезнь, что не было указано в осмотре терапевта.

В 2018 г. пациент трижды (январь, апрель, май) был госпитализирован в связи с рецидивирующими почечными коликами.

В истории болезни приведены данные УЗИ почек от мая 2021 — патологии не выявлено.

В декабре 2018 г. на рентгенограмме был подтвержден перелом, полученный в быту (во время борьбы на пальцах), с последующей иммобилизацией до 3-х недель.

30 мая 2019 г. пациент обратился к участковому терапевту с жалобами на тремор левой ноги, скованность и ухудшение зрения с тенденцией к прогрессированию в течение полугода. Была назначена консультация невролога.

6 июня 2019 г. пациент консультирован неврологом. При сборе анамнеза было уточнено, что с 20-летнего возраста тремор возникал при волнении, однако в течение последних лет он усилился. Также появились и стали прогрессировать слабость, снижение памяти. После осмотра был выставлен предварительный диагноз «Экстрапирамидное и двигательное расстройство неуточненное. Эписиндром». Назначен курс лечения гопантеновой кислотой и этилметилгидроксипиридина сукцинатом продолжительностью 2 месяца. Пациент направлен в Центр экстрапирамидных заболеваний ГКБ им. С.П. Боткина, однако консультация проведена не была по личным обстоятельствам пациента.

При повторной консультации пациента терапевтом по результатам обследования были выявлены отклонения в биохимическом анализе крови (Са общий и ионизированный — 3,2/1,43 ммоль/л (в норме 2,2 — 2,65/0,9 — 1,38 ммоль/л); фосфор — 0,72 ммоль/л (в норме 0,87 — 1,45 ммоль/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) — 405 Ед/л (в норме 30 — 120 Ед/л), глюкоза — 8 ммоль/л). Пациент направлен на консультацию эндокринолога.

На приеме эндокринолога 6 сентября пациент предъявлял жалобы на чувство кома в горле, частое

мочеиспускание, жжение в ногах. Предварительно установлен диагноз «Нарушение толерантности к глюкозе», однако при последующем контроле повышения уровня глюкозы выявлено не было, HbA1c был в пределах нормы (5,3%). Диагноз «Нарушение толерантности к глюкозе» не был подтвержден, дополнительные обследования не проводились.

Также в сентябре был повторно консультирован неврологом, проведено обследование. На электроэнцефалограмме обнаружены изменения биоэлектрической активности головного мозга ирритативного характера. Дано повторное направление в Центр экстрапирамидных заболеваний ГКБ им. С.П. Боткина.

В дальнейшем пациент самостоятельно наблюдался у невролога медицинского центра, со слов диагностирована болезнь Паркинсона, однако документальных подтверждений представлено не было.

В 2020 г. пациент в поликлинику не обращался.

Обратился к врачу общей практики 29.04.2021 с жалобами на головокружение, частую головную боль. При обследовании выявлено стойкое повышение артериального давления, диагностирована гипертоническая болезнь, назначена антигипертензивная терапия в виде амлодипина 5 мг. Пациент был взят на динамическое наблюдение.

В биохимических анализах крови в динамике отмечалось стойкое повышение ЩФ, умеренное (без отрицательной динамики) повышение уровня трансаминаз, незначительное повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, постепенное нарастание уровня креатинина.

В августе 2023 г. пациент обратился к врачу общей практики с жалобами на боль в шее, в ногах, голенях, в мышцах, усиливающуюся после нагрузки, онемение в руках, слабость, утреннюю скованность, тремор рук. При проведении лабораторного исследования выявлено снижение уровня витамина D (6,44 нг/мл, в норме 30 — 70 нг/мл) и неорганического фосфора (0,81 ммоль/л, в норме 0,87 — 1,45 ммоль/л), повышение креатинина (127 мкмоль/л, в норме 61 — 120 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 57 мл/мин/1,73 м²), Са ионизированного (1,49 ммоль/л), Са общего (3,24 ммоль/л) и ПТГ (58,21 ммоль/л, в норме 1,48 — 7,63 ммоль/л). С подозрением на гиперпаратиреоз пациент направлен на УЗИ ЩЖ и ПЩЖ с последующей консультацией эндокринолога. На УЗИ ЩЖ и ПЩЖ были обнаружены очаговые изменения, практически вся левая доля представлена гипоехогенным узлом размерами 52x30 мм, неоднородной структуры, с жидкостным компонентом 14 мм, с выраженным кровотоком смешанного типа, регионарные лимфатические узлы не изменены. Заключение: правая доля TI-RADS: 1, левая доля TI-RADS: 4 (узел более 1 см). На основании полученных данных эндокринолог выставил диагноз «Гиперпаратиреоз неуточненный. Многоузловой зоб, 2 степени». С предварительным диагнозом «Новообразование неопределенного или неизвестного характера щитовидной железы. Цитологическая картина подозрительна в отношении ЗНО пациента направили на консультацию к онкологу.

Для определения минеральной плотности кости выполнена рентгеновская денситометрия: T-критерий = -2,7 стандартных отклонений на уровне L1-L4 позвонков, что соответствует остеопорозу, T-критерий = -1,7 стандартных отклонений справа и слева на уровне шейек бедренных костей — остеопении.

Следует отметить, что масса тела (92 кг) и рост (178 см) не менялись за все время наблюдения. Также не было отмечено нарушения походки.

В сентябре 2023 г. пациенту амбулаторно выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), по результатам которой обнаружена ядерная атипия (Категория III. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopatology). В октябре после проведения повторной ТАБ узла левой доли щитовидной железы онкологом был выставлен диагноз «Новообразование неопределенного или неизвестного характера щитовидной железы», ввиду чего была выполнена видеоассистированная минимально инвазивная тиреоидэктомия, нервосберегающая шейная лимфаденэктомия (уровень VI) с основным диагнозом «ЗНО щитовидной железы. Папиллярный рак щитовидной железы ст. За, 1 стадия. Стадия опухолевого процесса — 1, клиническая группа: Па». Гистологическое исследование операционного материала подтвердило наличие очага злокачественной светлоклеточной опухоли с фокальной сомнительной сосудистой инвазией и инвазией в структуры оттесненных долек ПЩЖ.

После получения результатов гистологического исследования обеих долей удаленной щитовидной железы (Левая доля размерами 5.3x4x3 см. На разрезе тотально замещена плотноэластичным сероватым узлом, с кистозной полостью диаметром 1.5 см) пациенту выставлен основной диагноз «Светлоклеточный рак левой парашитовидной железы. Состояние после хирургического лечения от 10.10.2023». В послеоперационном периоде отмечалось значительное улучшение общего состояния — уменьшилась слабость, тремор, перестали беспокоить парестезии и диспептические проявления. В биохимическом анализе крови вскоре после операции нормализовался уровень кальция. Нормокальциемия сохраняется на протяжении года после оперативного вмешательства.

Этапы анамнеза пациента от появления первых симптомов до постановки диагноза и проведения оперативного лечения представлены на рисунке 1.

В настоящее время пациент наблюдается онкологом и эндокринологом. Диагноз: послеоперационный гипотиреоз, гипопаратиреоз. Учитывая отсутствие метастатического распространения опухоли и полное ее оперативное удаление высоковероятен благоприятный клинический исход у данного пациента, хотя несвоевременное выявление гиперкальциемии могло привести к частично необратимой патологии, прежде всего, неврологической, что существенно снижает качество жизни. Пациент подлежит пожизненному диспансерному наблюдению с регулярным медицинским обследованием для предупреждения развития осложнений, выявления рецидивов и прогрессирования заболевания, а также своевременной коррекции лечения.

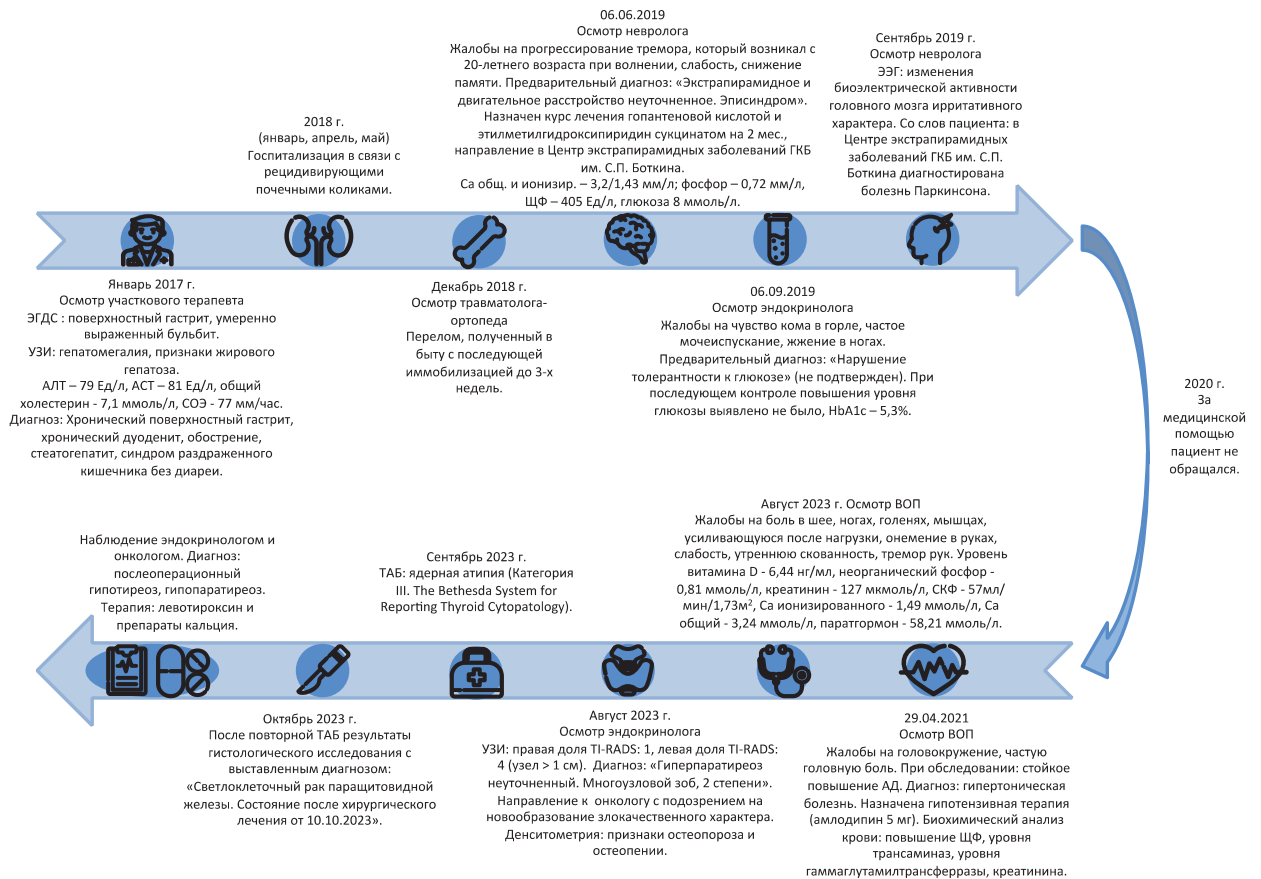


Рисунок 1. Временная шкала наблюдения пациента с раком паращитовидной железы

Figure 1. Timeline of clinical follow-up in a patient with parathyroid carcinoma.

Обсуждение

Гиперкальциемия является достаточно редко встречающейся патологией в практике врача амбулаторного звена, что приводит к её несвоевременному распознаванию из-за недостаточной осведомленности врачей. Сложность выявления данного нарушения минерального обмена связана с отсутствием патогномичной симптоматики и разнообразием клинических проявлений, каждое из которых может представлять собой самостоятельное заболевание. Такие пациенты могут длительно наблюдаться у врачей разных специальностей с диагнозами «Мочекаменная болезнь», «Хронический гастрит/язвенная болезнь», «Эссенциальный тремор», что наглядно изложено в выше представленном наблюдении.

Злокачественные опухоли паращитовидных желез являются наиболее редкой причиной гиперкальциемии, поэтому описание каждого такого случая представляет большой интерес для практикующих врачей. Хотя течение данного заболевания является медленно прогрессирующим, диагноз у большинства пациентов не выставляется длительное время, что приводит к метастазированию в 25% случаев, а также тяжелому течению гиперпаратиреоза. Специалистами «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России проведен анализ истории болезней 15 пациентов, которые были прооперированы по поводу ЗНО ПЩЖ. У 3 из них к моменту операции выявлялось метастазирование опухоли, у 6 наблюдалась тяжелая костная форма гиперпаратиреоза, у 9 нефролитиаз, что свидетельствует о позднем диагностировании данной патологии [14].

Развитие опухоли ПЩЖ может наблюдаться в рамках различных синдромов. Одним из них является синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН), возникающий вследствие генетических мутаций. Наиболее часто при этом наблюдается гиперплазия либо аденома ПЩЖ. Злокачественные опухоли ПЩЖ при этом синдроме встречаются крайне редко, что приводит к их позднему выявлению. В этой связи представляет большой интерес описание 2-х клинических случаев развития карциномы ПЩЖ на фоне синдрома МЭН [15].

Большие диагностические сложности может представлять развитие опухоли ПЩЖ на фоне уже имеющегося вторичного гиперпаратиреоза. Описаны случаи возникновения ЗНО ПЩЖ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне длительно существующей ХБП С4 [16, 17].

Еще одной серьезной диагностической проблемой может стать интратиреодное образование ПЩЖ, что требует тщательной оценки уровня кальция и ПТГ [18].

У обсуждаемого нами пациента наблюдалось сочетание нескольких патологий, каждая из которых может быть проявлением нарушения кальциевого обмена. Длительно существующие диспептические расстройства, не купирующиеся на фоне терапии, часто рецидивирующие почечные колики, низкоэнергетический перелом, тремор сами по себе могут быть проявлением

отдельных заболеваний, но их сочетание должно было насторожить врача и послужить основанием для прицельного обследования для выявления гиперкальциемии.

Обращает на себя внимание прогрессивное повышение в течение нескольких лет уровня ЩФ, которое было интерпретировано врачами, как проявление стеатогепатита. Однако следует помнить, что повышение уровня ЩФ является не только показателем холестаза, но и остеопороза, что требует дополнительного обследования. Также стойкое увеличение ЩФ при референсном значении ГТТ является более вероятным проявлением остеопороза, чем холестаза [9, 11].

В 2019 г. у пациента было выявлено отклонение от нормы следующих показателей: Са (общий) — 3,2 ммоль/л, Са (ионизированный) — 1,43 ммоль/л, Р — 0,72 ммоль/л, ЩФ — 405 Ед/л на фоне усиления тремора. Однако эти лабораторные изменения оставались без внимания со стороны врачей, не оценивался уровень кальция в динамике, не проводилось исследование ПЩЖ. Не обратил внимание на гиперкальциемию не только врач общей практики, но и эндокринолог, к которому пациент был направлен на консультацию в связи с выявленной гипергликемией.

Таким образом, диагноз гиперкальциемии мог быть поставлен пациенту гораздо раньше, так как настораживающее сочетание клинических проявлений возникло уже в 2018 г., зарегистрированное повышение уровня общего и ионизированного кальция — в 2019 г. На данном этапе необходимо было определение уровня ПТГ в сыворотке крови, обследование ПЩЖ (УЗИ и скинтиграфии с технецием [99mTc] сестамиби), а также назначение денситометрии для оценки МПК [14].

При анализе данного клинического случая необходимо обратить внимание врачей первичного звена на важность правильной трактовки и формулировки клинических диагнозов. В 2021 г. пациенту был установлен диагноз «Гипертоническая болезнь». Однако задолго до этого у него развилась мочекаменная болезнь. Таким образом, артериальную гипертензию следует расценивать как вторичную (симптоматическую). Также у пациента с мочекаменной болезнью следует в диагноз выносить хроническую болезнь почек с указанием ее стадии, тем более что в 2023 г. уровень скорости клубочковой фильтрации снизился до 57 мл/мин/1,73 м², что соответствует ХБП С3 и требует обязательного назначения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с целью нефропротекции. Следовательно, пациенту необходимо было скорректировать антигипертензивную терапию, добавив к амлодипину ингибитор ангиотензин-превращающего фермента.

На примере истории болезни данного пациента можно выделить несколько важных моментов алгоритма диагностики заболевания при отсутствии явных патогномичных симптомов.

1. Необходимость оценки каждого клинического проявления не только как признака отдельного заболевания, но и как части общего патологического процесса.

2. Необходимость обращать внимание на любые отклонения в лабораторных анализах с проведением уточняющих исследований и дальнейшего контроля.
3. При нетипичном течении заболевания, отсутствии эффекта от назначенной терапии следует направлять пациента на консультацию специалистов, при необходимости — проводить консилиумы. Неотъемлемой частью грамотного ведения пациента является самостоятельный поиск информации в литературе и непрерывное медицинское самообразование.

Заключение

Данный клинический случай представляет собой пример сложного и долгого пути к диагнозу «Рак паращитовидной железы. Вторичный гиперпаратиреоз», а его уникальность заключается в длительном течении своевременно недиагностированной гиперкальциемии и медленным развитием ЗНО ПЩЖ. Обсуждаемый случай демонстрирует необходимость всесторонней оценки всей имеющейся у пациента патологии, анализ взаимосвязи различных заболеваний, на первый взгляд не ассоциированных, и внимательного отношения ко всем отклонениям, выявленным при физикальном, лабораторном и инструментальном обследовании пациента.

Вклад авторов:

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

Ларина В.Н.: разработка концепции и дизайна рукописи, анализ и интерпретации данных, редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы

Кудина Е.В.: анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, подготовка текста рукописи, ответственная за все аспекты работы

Амирян Д.С.: обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, подготовка текста рукописи, работа с литературой, ответственная за все аспекты работы

Шерегова Е.Н.: обзор публикаций по теме статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, организационное и ресурсное обеспечение публикации, ответственный за все аспекты работы, итоговые выводы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Замятин К.А.: сбор, анализ и интерпретация данных, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Корсаева Л.А.: сбор, анализ и интерпретация данных, ресурсное обеспечение публикации, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи 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

Larina V.N.: development of the concept and design of the manuscript, analysis and interpretation of data, editing the text, checking for critical

intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Kudina E.V.: analysis and interpretation of data, checking for critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, preparation of the manuscript text, responsible for all aspects of the work

Amiryan D.S.: review of publications on the topic of the article, data interpretation, preparation of the manuscript text, work with the literature, responsible for all aspects of the work

Sheregova E.N.: review of publications on the topic of the article, collection, analysis and interpretation of data, organizational and resource support for publication, responsible for all aspects of the work, final conclusions, final approval of the manuscript for publication

Zamyatin K.A.: collection, analysis and interpretation of data, responsible for all aspects of the work, final approval of the manuscript for publication


Korsayeva L.A.: collection, analysis and interpretation of data, resource support for publication, responsible for all aspects of the work, final approval manuscripts for publication

Список литературы / References:

1. Zhao L., He X. Advances in the molecular genetics of parathyroid tumors. *Chin Med J (Engl)*. 2024; 137(3):376-378. doi: 10.1097/CM9.0000000000002935
2. Machado N.N., Wilhelm S.M. Parathyroid Cancer: A Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1676. doi: 10.3390/cancers11111676
3. Motlaghzadeh Y., Bilezikian J.P., Sellmeyer D.E. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3113-3128. doi: 10.1210/clinem/dgab504
4. Walker M.D., Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022;328(16):1624-1636. doi: 10.1001/jama.2022.18331
5. El-Hajj Fuleihan G., Clines G.A., Hu M.I., Marcocci C. et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(3):507-528. doi: 10.1210/clinem/dgac621
6. Asonitis N., Angelousi A., Zafeiris C. et al. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res*. 2019; 51(12): 770-778. doi: 10.1055/a-1049-0647
7. Almuradova E., Cicin I. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1039490. doi: 10.3389/fendo.2023.1039490
8. Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы. *Опухоли головы и шеи*. 2020;10(3):19-26. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26
9. Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(3):19-26. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26 [In Russian].
10. Fernandes J., Paiva C., Correia R. et al. Moreira da Costa A. Parathyroid carcinoma: From a case report to a review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2018;42:214-217. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.11.030
11. Eldaya R.W., Calle S., Wong F.C. et al. Parathyroid carcinoma: Imaging features of initial presentation and recurrence. A single center experience. *The Neuroradiology Journal*. 2024;37(1):92-106. doi: 10.1177/19714009231212361
12. Hu Y., Mo S., Xiao J. et al. The significance of an immunohistochemical marker-based panel in assisting the diagnosis of parathyroid carcinoma. *Endocrine*. 2024; doi: 10.1007/s12020-024-03687-6

12. Ryhänen E.M., Leijon H., Metso S. et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017;56 (7):991-1003. doi: 10.1080/0284186X.2017.1306103
13. Первичный гиперпаратиреоз [Электронный ресурс]: клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринных хирургов. 2020. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/>, свободный.
Primary Hyperparathyroidism [Electronic resource]: clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists, Association of Endocrine Surgeons. 2020. Access mode: <https://diseases.medelement.com/disease/>, free.
14. Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(3):19–26.
Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):19–26. (In Russ.).
15. Пылина С.В., Ким Е.И., Бондаренко Е.В. и др. Казуистические случаи карциномы околощитовидной железы при верифицированной мутации в гене MEN1. *Проблемы эндокринологии.* 2023; 69 (1):15-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13176>
Pylyna SV, Kim EI, Bondarenko EV et al. Casuistic cases of parathyroid carcinoma with a verified mutation in the MEN1 gene. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(1):15-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13176>
16. Аверкина А.А., Золотарева Р.А., Ким И.В. и др. Карцинома околощитовидной железы у пациентки с многоузловым зобом и хронической болезнью почек: трудности диагностики и лечения (наблюдение из практики). *Остеопороз и остеопатии.* 2023. Т. 26. № 2. С. 10–20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13125>
Averkina A.A., Zolotareva R.A., Kim I.V. et al. Parathyroid carcinoma case-report in a patient with multinodular goiter and chronic kidney disease: difficulties in diagnosis and treatment (observation from practice). *Osteoporosis and bone diseases.* 2023;26(2):10–20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13125>
17. Котова И.В., Воронкова И.А., Казанцева И.А. Рак околощитовидной железы, развившийся на фоне рецидива вторичного гиперпаратиреоза. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44 (4): 540–543.
Kotova I.V., Voronkova I.A., Kazantseva I.A. Parathyroid cancer occurring in relapsing secondary hyperparathyroidism. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44 (4): 540–543.
18. Абдулхабилова Ф.М., Бондаренко Е.В., Фадеева М.И., и др. Сложности диагностики карцином околощитовидных желез при нетипичном взаиморасположении с щитовидной железой. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2024; 20 (1): 41-48. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12787>.
Abdulkhabirova F.M., Bondarenko E.V., Fadeeva M.I. et al. Difficulties in the diagnosis of parathyroid carcinomas due to atypical location with the thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology.* 2024;20(1):41-48. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12787>

Информация об авторах

Ларина Вера Николаевна  — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Кудина Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>


Амирян Диана Севаковна — студент ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: diasha.am1234@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5005-1461>

Шерегова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, (Пироговский Университет), Москва, email: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Замятин Кирилл Александрович — аспирант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, (Пироговский Университет), Москва, email: kazamiatin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-228X>

Корсаева Людмила Алексеевна — врач общей практики, ДКЦ № 1, филиал 4, ДЗМ, Москва, email: Korsaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2565-5039>

Information about the authors

Vera N. Larina  — M.D., professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Ekaterina V. Kudina — M.D., associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>

Diana S. Amirian — student of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: diasha.am1234@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5005-1461>

Elena N. Sheregova — associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Kirill A. Zamyatin — graduate student, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: kazamiatin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-228X>

Lyudmila A. Korsaeva — general doctor, DCC № 1, branch 4, Moscow Department of Health, Moscow, email: Korsaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2565-5039>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-452-460

УДК [616.98:579.852.13]-036-07

EDN: FBHHZS



М.О. Березин¹, О.В. Самодова¹, Г.Б. Шехурин¹,
К.В. Буторина², А.В. Богданова², И.В. Щепина²

¹ — Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² — Архангельская областная клиническая больница; Архангельск, Россия

КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ БОТУЛИЗМ? КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, АНАЛИЗ ОШИБОК И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

М.О. Berezin¹, О.В. Samodova¹, G.B. Shekhurin¹,
K.V. Butorina², A.V. Bogdanova², I.V. Shchepina²

¹ — Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² — Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

How Not to Miss Botulism? Clinical Case, Error Analysis, And Recommendations for Practitioners

Резюме

Ботулизм — острое инфекционно-токсическое заболевание, возникающее вследствие блокирования нервно-мышечной передачи из-за действия экзотоксина, продуцируемого вегетативными формами анаэробных грамположительных бактерий *Clostridium botulinum*, характеризующееся развитием парезов и параличей гладких и поперечнополосатых мышц. Актуальность ботулизма обусловлена тяжестью течения, длительными сроками госпитализации, риском летального исхода и трудностями клинической диагностики на начальном этапе заболевания, когда при появлении у пациентов первых признаков болезни они обращаются к врачам различных специальностей — неврологам, офтальмологам, что приводит к диагностическим ошибкам, несвоевременному назначению специфической терапии и ухудшению прогноза заболевания. В статье представлен клинический случай лабораторно подтвержденного ботулизма у пациента, который дважды был доставлен в стационар с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, и только при повторной госпитализации был заподозрен ботулизм. Относительная редкость патологии и недостаточная информированность врачей в отношении начальных симптомов ботулизма являются причинами трудностей диагностики. Цель публикации и разбора клинического случая — актуализация знаний практикующих врачей по вопросам диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма.

Ключевые слова: ботулизм, *Clostridium botulinum*, ботулотоксин, дифференциальная диагностика, диагностические ошибки, клинический случай

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 «КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ БОТУЛИЗМ? КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, АНАЛИЗ ОШИБОК И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 26.06.2025 г.

Одобрена рецензентом 07.08.2025 г.

Принята к публикации 20.08.2025 г.

Для цитирования: Березин М.О., Самодова О.В., Шехурин Г.Б. и др. КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ БОТУЛИЗМ? КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, АНАЛИЗ ОШИБОК И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 452-460. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-452-460. EDN: FBHHZS

Abstract

Botulism is still an urgent medical problem, leading to fatal outcomes. The article presents a typical clinical case of severe botulinum toxin poisoning, characterized by the maximum severity of all symptoms of the disease with signs of decompensated acute respiratory failure, dysphagia,

ophthalmoplegic and bulbar syndromes. The difficulties and errors of clinical diagnosis that have arisen due to the similarity of botulism with other pathologies are analyzed.

Key words: botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, differential diagnosis, diagnostic errors, clinical case

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 «How Not to Miss Botulism? Clinical Case, Error Analysis, And Recommendations for Practitioners» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 26.06.2025

Reviewer approved 07.08.2025

Accepted for publication on 20.08.2025

For citation: Berezin M.O., Samodova O.V., Shekhurin G.B. et al. How Not to Miss Botulism? Clinical Case, Error Analysis, And Recommendations for Practitioners. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 452-460. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-452-460. EDN: FBHNZS

Введение

Ботулизм — острое инфекционно-токсическое заболевание из группы сапрозоонозов, возникающее вследствие блокирования нервно-мышечной передачи из-за действия экзотоксина, продуцируемого вегетативными формами анаэробных грамположительных бактерий *Clostridium botulinum*, характеризующееся парезами и параличами гладких и поперечнополосатых мышц [1, 2].

Ботулизм не часто встречающееся заболевание, но тяжесть течения, длительные сроки госпитализации и при этом высокая смертность, а также вводящие в заблуждение на начальной стадии симптомы заболевания дают основание считать его актуальной проблемой здравоохранения. Ботулизм регистрируется в виде спорадических случаев и групповых (чаще семейных) вспышек. Массовые вспышки пищевого ботулизма происходят редко, но они являются чрезвычайными ситуациями в области общественного здравоохранения, которые требуют быстрого выявления источника инфекции, определения типа вспышки болезни (ботулизм раневой, младенческий и кишечный взрослых, пищевой, ятрогенный, ингаляционный [3]) для предотвращения других случаев. Ботулотоксин, присутствующий в продукте питания, не изменяет его органолептических свойств, а о том, что произошло отравление можно узнать лишь постфактум, когда появятся первые симптомы [4, 5].

Так в июне 2024 года впервые за последние почти 30 лет, в России была зафиксирована массовая вспышка пищевого ботулизма одновременно в городе Москве и четырех областях — Новгородской, Ярославской,

Костромской, Тамбовской и в республике Татарстан. В течение несколько дней количество заболевших достигло нескольких сотен, все пострадавшие употребляли в пищу один и тот же продукт — салат из сервиса доставки готового питания^{1,2,3} [6]. Возбудитель был обнаружен практически сразу в консервах красной фасоли в вакуумной упаковке — основном ингредиенте салатов⁴. Как было установлено, грубое нарушение хранения сырья, технологии производства, сроков и температура хранения готовых консервов привели к накоплению ботулотоксина в консервированной фасоли⁵ [7]. В период вспышки 2024 года с диагнозом «ботулизм» было зарегистрировано 417 человек. Два случая закончились летальным исходом. Для сравнения — в 2020 году в России от ботулизма пострадали 112 человек (7 летальных исходов), в 2021-м — 148 человек (22 летальных исхода) [8].

Ботулизм в развернутой стадии имеет признаки, которые позволяют достоверно проводить дифференциальную диагностику. Некоторые, особенно начальные, проявления ботулизма сходны с клиникой других заболеваний, поэтому пациенты с ботулизмом при появлении первых симптомов болезни часто обращаются не к инфекционистам, а к врачам других специальностей. При этом большинство врачей, не имеющих опыта клинической диагностики ботулизма, не соотносят клиническую картину с данным заболеванием, что является причиной диагностических ошибок [9-11].

Выделяют пищевой ботулизм, раневой ботулизм, ботулизм детского возраста, ботулизм неутонченной природы [1]. Пищевой ботулизм составляет более 90 %

¹ Задержан директор «Кухни на районе»: новые детали в деле о ботулизме // РЕН ТВ. 2024. 18 июня. [Электронный ресурс]. URL: <https://ren.tv/longread/1231693-zaderzhan-direktor-kukhni-na-raione-novye-detali-v-dele-o-botulizme> (дата обращения: 14.01.2025)

² Вспышка ботулизма зафиксирована сразу в четырех российских регионах // Первый канал. 2024. 23 июня. [Электронный ресурс]. URL: https://www.1tv.ru/news/2024-06-23/479293-vspsyshka-botulizma_zafiksirovana_srazu_v_chetyreh_rossijskih_regionah (дата обращения: 08.02.2025)

³ Случаи заболевания ботулизмом выявлены еще в трех регионах России // Известия. 2024. 24 июня. [Электронный ресурс]. URL: <https://iz.ru/1717203/2024-06-24/sluchai-zabolevaniia-botulizmom-vyavleny-eshche-v-trekh-regionakh-rossii> (дата обращения: 08.02.2025)

⁴ Роспотребнадзор назвал фасоль причиной массового заражения ботулизмом в регионах // Интерфакс. 2024. 18 июня. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.interfax.ru/russia/967068> (дата обращения: 12.03.2025)

⁵ Роспотребнадзор выявил поставщиков и производителей еды, вызвавшей ботулизм в ряде регионов // Бизнес газета. 2024. 18 июня. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.business-gazeta.ru/news/637449> (дата обращения: 08.02.2025)

от всех случаев и вызывается токсином, содержащимся в пищевых продуктах. При раневом ботулизме токсин вырабатывается клостридиями в инфицированных тканях. Ботулизм детского возраста возникает у детей преимущественно до 6 месяцев при инфицировании их *Cl. Botulinum* которые производят токсин в желудочно-кишечном тракте. Ботулизм неутонченной природы выставляется в случае невозможности установления связи заболевания с пищевым продуктом [5].

Клинические проявления различных форм ботулизма характеризуются развитием ряда синдромов:

- гастроинтестинального (тошнота, рвота, жидкий стул, вздутие живота);
- интоксикационного (кратковременное субфебрильное повышение температуры);
- паралитического (миастения, дыхательная недостаточность, тахипноэ, чувство нехватки воздуха, больные после произнесения 3-5 слов делают вдох);
- офтальмоплегического (появление «тумана» и/или «пелены» перед глазами, расплывчатость контуров предметов, диплопия, ограничение движения глазных яблок, мидриаз, отсутствие всех зрачковых реакций, нистагм, угнетение корнеального и конъюнктивального рефлексов, офтальмоплегия, птоз, при несовпадении выраженности парезов с разных сторон — косоглазие, анизокория);
- бульбарного (охриплость, носовой оттенок речи, афония, дизартрия, сглаженность носогубных складок, невозможность оскалить зубы или наморщить лоб, нарушение глотания, сухость во рту, чувство «комка» в горле, жажда) [5, 12].

Паралитический синдром имеет первостепенное значение в дифференциальной диагностике. Вышеперечисленные синдромы могут появляться не одновременно, часть из них не являются специфичными, поэтому в зависимости от преобладающего синдрома пациенты обращаются к специалистам соответствующего профиля.

Стандартная лабораторная диагностика ботулизма включает выделение и идентификацию токсина в биологических жидкостях и продуктах питания, в реакции нейтрализации на мышах и требует больших затрат времени, специальных лабораторных условий, поэтому в первые дни заболевания диагноз основывается только на клинических и эпидемиологических данных [5, 13]. Это требует от врача знаний основных проявлений данного заболевания, особенностей течения ботулизма, позволяющих провести дифференциальную диагностику с целым рядом болезней, имеющих сходные с ботулизмом проявления [14].

При наличии неврологической симптоматики пациенты направляются к неврологу для исключения энцефалита, миастении, синдрома Гийена–Барре, острого нарушения мозгового кровообращения, что и демонстрирует представленный клинический случай.

Цель описания клинического случая — анализ типичной клинической ситуации с целью актуализации знаний практикующих врачей по вопросам клинической диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма.

Клиническое наблюдение

Больная Ш., 50 лет, поступила в приемное отделение инфекционного стационара на 2-й день болезни, с жалобами на двоение в глазах, слабость в конечностях, затруднение глотания и дыхания, ощущение сухости и «каши во рту».

При сборе анамнеза установлено, что в первый день болезни появилось двоение в глазах, головокружение, нечеткость зрения, слабость в конечностях. По скорой помощи была доставлена в приемное отделение городской больницы с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. В приемном отделении была осмотрена терапевтом и неврологом. Выполнена компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, исключено острое нарушение мозгового кровообращения. Поставлен диагноз дисциркуляторной энцефалопатии. От предложенной госпитализации пациентка отказалась и ушла домой. В течение дня сохранялось двоение в глазах, головокружение, нечеткость зрения, выросла слабость в конечностях. Температура тела не повышалась, каких-либо лекарств не принимала. На второй день болезни на фоне сохраняющегося двоения в глазах и слабости в конечностях появились затруднение глотания и дыхания, ощущение сухости и «каши во рту», тошнота, был однократно жидкий стул. В экстренном порядке была повторно доставлена в приемное отделение городской больницы с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Выполнена повторная компьютерная томография головного мозга, патологических изменений не выявлено. Была осмотрена неврологом. Учитывая наличие неврологической симптоматики в виде двоения в глазах, головокружения, нечеткости зрения, нарастающей слабости в конечностях, затруднения глотания и дыхания, ощущение сухости и «каши во рту», неврологом был заподозрен ботулизм, и больная была направлена в инфекционный стационар.

При повторном осмотре неврологом был уточнен эпидемиологический анамнез. Установлено, что за 3 дня до заболевания больная употребляла в пищу овощные консервы домашнего приготовления (морковь с луком).

При поступлении в инфекционный стационар состояние больной Ш. было оценено как тяжелое по неврологической симптоматике. Находилась в сознании, положение пассивное, легкое оглушение, вербальный контакт сохранен. По шкале ком Глазго — 13 баллов: открывала глаза по просьбе, речь спутанная, двигательная реакция целенаправленная по просьбе. RASS (Ричмондская Шкала Возбуждения и Седации) 1 балл — сонлива, потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывала глаза дольше 10 секунд. Размеры зрачков нормальные, симметричные. Фотореакция живая. Роговичный рефлекс нормальный. Полуптоз с обеих сторон, сходящееся косоглазие, затруднение глотания, дисфония. Движения в конечностях были сохранены. Со стороны других органов и систем нарушений не выявлено. Кожа обычной окраски и влажности, видимые слизистые чистые. Частота дыхания 18 в минуту. Сатурация кислорода (на атмосферном воздухе) 98 %.

Таблица 1. Анализы крови
Table 1. Blood analysis

Показатель/ Parameter	Результат/ Result	Референсные значения/ Reference Value	Единицы измерения/ Units of measurement
Клинический анализ крови/ Complete Blood Count			
Эритроциты/ Erythrocytes	4.64	3.90 — 4.70	кл x10 ¹² /л cells x10 ¹² /L
Гемоглобин/ Hemoglobin	142.00	120.00 — 140.00	г/л g/L
Лейкоциты/ Leukocytes	5.90	4.00 — 10.00	кл x10 ⁹ /л cells x10 ⁹ /L
Тромбоциты/ Thrombocytes	91.00	180.00 — 320.00	кл x10 ⁹ /л cells x10 ⁹ /L
Биохимические исследования крови/ Biochemical blood analysis			
Аспартатаминотрансфераза/ Aspartate aminotransferase	18.50	0.00 — 31.00	ед/л U/L
Аланинаминотрансфераза/ Alanine aminotransferase	8.90	0.00 — 31.00	ед/л U/L
Билирубин общий/ Total bilirubin	6.10	5.00 — 20.50	мкмоль/л μmol/L
Креатинин крови/ Creatinine	65.00	53.00 — 106.00	мкмоль/л μmol/L
Креатинфосфокиназа общая/ Total creatine kinase	113.00	0.00 — 145.00	ед/л U/L
Креатинфосфокиназа-МВ/ Creatine kinase-МВ	19.10	0.00 — 25.00	ед/л U/L
Общий белок/ Total protein	63.10	65.00 — 85.00	г/л g/L
Альбумин/ Albumin	37.20	38.00 — 51.00	г/л g/L
Альфа-амилаза/ α-Amylase	39.00	0.00 — 100.00	ед/л U/L
Прокальцитонин/ Procalcitonin	<0.50	0.00 — 0.50	нг/мл ng/mL
С-реактивный белок/ C-reactive protein	1.60	0.00 — 5.00	мг/л mg/L
Лактатдегидрогеназа/ Lactate dehydrogenase	363.00	195.00 — 450.00	ед/л U/L
Тропонин Т/ Troponin T	отрицательно/ negative	отрицательно/ negative	нг/л ng/L
Газово-электролитный анализ крови/ Gas-electrolyte blood test			
cK+	3.70	3.40 — 4.50	ммоль/л mmol/L
cNa+	139.00	135.00 — 146.00	ммоль/л mmol/L
cCa ²⁺	0.97	1.15 — 1.29	ммоль/л mmol/L
cCL-	110.00	98.00 — 106.00	ммоль/л mmol/L
cGlu	5.40	3.89 — 5.83	ммоль/л mmol/L
cLac	1.10	0.50 — 1.60	ммоль/л mmol/L
pH(t)	7.30	7.350 — 7.450	-
cBase(Ecf), c	-4.40	-3...+3	ммоль/л mmol/L
cHCO ₃ -(P, st), c	20.20	21.00 — 28.00	ммоль/л mmol/L

Таблица 2. Анализы спинномозговой жидкости
Table 2. Analysis of cerebrospinal fluid

Показатель/ Parameter	Результат/ Result	Референсные значения/ Reference Value	Единицы измерения/ Units of measurement
Белок/ Protein	0.57	0.15 — 0.45	г/л g/L
Глюкоза/ Glucose	3.60	2.20 — 3.90	ммоль/л mmol/L
Цитоз/ Cell count	0.67	0.00 — 10.00	кл/мкл cells/ μ L
Лактат/ Lactate	1.50	1.10 — 2.40	ммоль/л mmol/L
Цвет: бесцветная, прозрачная Color: colorless, transparent			
Посев спинномозговой жидкости: Роста микрофлоры не выявлено Cerebrospinal fluid culture: No microflora growth was detected			

Таблица 3. Исследование спинномозговой жидкости на наличие нуклеиновых кислот возбудителей нейроинфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Table 3. Examination of cerebrospinal fluid for the presence of nucleic acids of neuroinfection pathogens by polymerase chain reaction (PCR)

Показатель/ Parameter	Результат/ Result
Энтеровирусы неполиомиелитные/ Non-polio enteroviruses (non-polio enteroviruses)	Не обнаружено Negative
Пневмококк/ Pneumococcus (Streptococcus pneumoniae)	Не обнаружено Negative
Листерия/ Listeria (Listeria monocytogenes)	Не обнаружено Negative
Стрептококк/ Streptococcus (Streptococcus agalactiae)	Не обнаружено Negative
Менингококк/ Meningococcus (Neisseria meningitidis)	Не обнаружено Negative
Вирус простого герпеса 6 типа/ Human herpesvirus 6 (Human herpesvirus 6)	Не обнаружено Negative
Гемофильная палочка типа b/ Haemophilus influenzae type b (Haemophilus influenzae b)	Не обнаружено Negative
Вирус простого герпеса 1 и 2 типов/ Herpes simplex virus 1 and 2 (Human alphaherpesvirus 1, 2)	Не обнаружено Negative
Вирус Эпштейна-Барр/ Epstein-Barr virus (Epstein-Barr virus)	Не обнаружено Negative
Цитомегаловирус/ Cytomegalovirus (Human cytomegalovirus)	Не обнаружено Negative
Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая/ Varicella zoster virus (Varicella-zoster virus)	Не обнаружено Negative
Боррелия/ Borrelia (Borrelia burgdorferi)	Не обнаружено Negative

Одышки нет. Артериальное давление 132/94 мм рт.ст. Пульс 86 ударов в 1 минуту, наполнение удовлетворительное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание, со слов, безболезненное, мочилась утром. Менингеальные симптомы отрицательные.

С учетом эпидемиологического анамнеза (употребление овощных консервов домашнего приготовления), клинических данных в виде гастроинтестинального (тошнота, однократное разжижение стула), паралитического (затруднения дыхания, слабость в конечностях), офтальмоплегического (двоение в глазах, нечеткость зрения, двусторонний полуптоз, сходящееся косоглазие), бульбарного синдромов (затруднение глотания, дисфония, спутанная речь), а также ощущения сухости в полости рта, был поставлен предварительный диагноз ботулизм. Больная была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционного стационара. Пациентке была введена поливалентная антитоксическая противоботулиническая сыворотка типа А и Е по 10000 МЕ, и типа В 5000 МЕ внутривенно, однократно, согласно инструкции к препарату.

Проводилась патогенетическая терапия: зондовое питание с 4-го по 12-й день госпитализации, энтеросорбенты (активированный уголь в течение 3 дней), инфузионная терапия (кристаллоидные растворы с целью дезинтоксикации и коррекции водно-электролитного баланса), введение витаминов группы В, кислородотерапия (увлажненный кислород 5 л/мин), а также антибактериальная терапия цефалоспоридами в течение 10 дней для подавления жизнедеятельности *Cl. Botulinum* в желудочно-кишечном тракте и профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции.

На 2-й день госпитализации появились дыхательные нарушения — затруднение дыхания, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и росли бульбарные нарушения (выраженное затруднение глотания), в связи с чем была выполнена интубация трахеи с подключением к аппарату искусственной вентиляции легких.

Результаты проведенного обследования представлены в таблицах 1-4.

Таблица 4. Прочие обследования
Table 4. Other investigations

Обследование/ Investigation	Результат/ Result
Анализ кала/ Stool tests	В пробах кала патогенной бактериальной флоры и нуклеиновых кислот вирусов не обнаружено No nucleic acids of viruses or pathogenic bacteria were found in the stool samples
Общий анализ мочи/ Urine analysis	Без патологических изменений Without pathological changes
Электрокардиография/ Electrocardiography	Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 80 в 1 мин Sinus rhythm with a heart rate of 80 beats per 1 min

Для подтверждения диагноза ботулизм, сыворотка крови больной, взятая до введения поливалентной антитоксической противоботулинической сыворотки, направлена в лабораторию природно-очаговых, опасных инфекций и паразитозов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области». Была проведена биологическая проба на мышах, исследование сыворотки крови на ботулотоксин *Cl. botulinum* в реакции нейтрализации. Подтвержден диагноз ботулизм, вызванный токсином подтипа А на 8 день госпитализации (9-й день болезни). На 8-й день госпитализации была предпринята попытка экстубации и перевода на масочную оксигенацию, но на 9-й день госпитализации дыхательная недостаточность усилилась и появилось угнетение сознания до глубокого оглушения, в связи с чем больная была повторно переведена на аппаратную искусственную вентиляцию легких до появления самостоятельного дыхания на 12-й день. Парезы регрессировали к 8-му дню, при этом слабость в конечностях наблюдалась весь период нахождения в стационаре. Дизартрия и дисфагия сохранялись до 15-го дня, а дисфония до 18-го дня. Двоение в глазах — до 9-го дня госпитализации. Двусторонний птоз постепенно уменьшался с полным разрешением к 12-му дню. Бульбарные нарушения (сходящееся косоглазие, офтальмоплегия, затруднение глотания) с постепенным улучшением регрессировали на 8-9-й день. На 10-й день госпитализации полностью восстановилось слюноотделение.

На 15-й день госпитализации была проведена контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга — очаговых изменений головного мозга не выявлено. На 17-й день госпитализации пациентка Ш. переведена из отделения интенсивной терапии в инфекционное отделение в удовлетворительном состоянии для дальнейшего наблюдения и лечения. На 18-й день госпитализации осмотрена врачом физической и реабилитационной медицины, рекомендован курс реабилитации.

При выписке на 21-й день госпитализации сохранялась выраженная астенизация, снижение силы в конечностях. При оценке мышечной силы пациентка могла частично преодолеть сопротивление, оказываемое врачом. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняла удовлетворительно, но наблюдалось легкое мимопадание слева при пяточно-коленной пробе. В позе Ромберга была неустойчива, походка неуверенная, пациентка нуждалась в «страховке», опиралась при ходьбе на предметы мебели, стены. По шкале реабилитационной маршрутизации оценена в 4 балла (выраженное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности). Выписана в удовлетворительном состоянии для прохождения 2-го этапа реабилитации в условиях стационара.

Обсуждение

Представлен клинический случай пищевого ботулизма (А05.1) (тип токсина А), тяжелой степени, характеризовавшийся максимальной выраженностью всех симптомов заболевания с признаками декомпенсиро-

ванной острой дыхательной недостаточности, дисфагии, офтальмоплегическим и бульбарным синдромом. Задержка диагностики составила 2 дня. В связи с появлением в первые сутки болезни двоения в глазах, головокружения, нечеткости зрения, слабости в конечностях, по скорой помощи больная была доставлена в соматический стационар с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Необходимо учитывать, что неврологическая симптоматика при ОНМК определяется локализацией поражений головного мозга [15, 16]. Отличительной чертой паралитического синдрома при ботулизме является симметричность и двусторонность, что и наблюдалось в данном клиническом случае. Двоение в глазах, нечеткость зрения и слабость в руках и ногах были отмечены с обеих сторон. Неврологическая симптоматика при ОНМК чаще носит асимметричный характер и зависит от зоны кровоснабжения или местоположения пораженного сосуда и длительности течения заболевания. На момент первого обращения диагноз ОНМК был исключен и по причине отсутствия в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, характерных для ОНМК, не наблюдалось односторонних геми- и монопарезов по центральному типу и односторонних поражений мягкого неба, головных связок и языка, так же не было изменений на КТ или МРТ головного мозга. При этом, после проведения инструментального обследования, несмотря на отсутствие данных за ОНМК, ботулизм не был заподозрен, хотя, как правило, первыми жалобами большинства больных ботулизмом являются жалобы на нарушение зрения — появление «тумана» и (или) «пелены» перед глазами, расплывчатость контуров предметов, диплопию, усиливающуюся при взгляде в сторону, что и имело место в представленном клиническом случае. Кроме жалоб на нарушение зрения недооцененными остались жалобы на слабость. Слабость — обязательная жалоба больных даже с легкими формами ботулизма. Объясняется она как интоксикацией, так и паралитическим действием токсина на скелетную мускулатуру. Действие это в наибольшей степени проявляется в проксимальных мышечных группах, однако в целом поражение генерализованное, ярким примером чего является легко определяемое при объективном исследовании снижение силы в кистях рук [17].

На момент первого осмотра прошло менее суток, и клиническая симптоматика ботулизма была представлена не в полном объеме. При осмотре неврологом и терапевтом не был уточнен эпидемиологический анамнез — факт употребления консервов домашнего приготовления.

Оценить динамику развития симптомов при ботулизме и установить степень тяжести заболевания можно только в ходе динамического наблюдения за пациентом, в данном случае больная отказалась от госпитализации и ушла домой, несмотря на наличие неврологической симптоматики. Вероятно, исключение острого нарушения мозгового кровообращения, которое требует неотложной хирургической и консервативной терапии в стационаре, и установленный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии были причинами,

повлиявшими на принятие решения в пользу отказа от госпитализации.

На вторые сутки болезни появились специфические симптомы ботулизма — некоторое затруднение дыхания, усилилась слабость в конечностях, двоение в глазах, нечеткость зрения, двусторонний полуптоз, сходящееся косоглазие, было отмечено ощущение сухости и «каши во рту», затруднение глотания, дисфония, спутанная речь. И при повторном обращении в соматический стационар после повторного осмотра невролога и уточнения эпидемиологического анамнеза был заподозрен ботулизм.

Значимым для диагностики и ранним признаком ботулизма является нарушение глотания и сухость во рту, обусловленные атропиноподобным действием ботулотоксина на вегетативную нервную систему, что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза [17].

В диагностическом плане очень важно получить сведения о времени появления клинических признаков от начала приема пищи, «подозрительной» в отношении возможного ботулизма. В данном случае этот период составил 3 дня, что укладывается в среднюю продолжительность инкубационного периода при ботулизме [1].

Также, одной из причин поздней диагностики ботулизма является сходство начальной симптоматики с отравлением иными токсинами, что наводит на мысль о пищевой токсикоинфекции. У пациентки на 2-й день болезни наблюдалась тошнота и однократно жидкий стул. При наличии гастроинтестинального синдрома такая ошибка возможна, так как ботулизм и пищевая токсикоинфекция имеют связь с алиментарным фактором. Оба заболевания характеризуются коротким инкубационным периодом и схожестью начальных симптомов (тошнота, рвота, боли в животе, нарушения стула). Но при ботулизме отсутствует повышение температуры, для пищевых токсикоинфекций не характерно развитие параличей, нарушений зрения, глотания, речи, являющихся основными симптомами ботулизма и определяющими степень тяжести при этой болезни [18].

При подозрении на ботулизм для подтверждения диагноза всем пациентам проводится специфическая лабораторная диагностика [1]. В данном случае, абсолютным лабораторным подтверждением ботулизма было обнаружение ботулинического токсина в крови. Сыворотка крови у пациентки была взята до введения антитоксина ботулинического. Детекция ботулотоксина была проведена постановкой биологической пробы и реакцией биологической нейтрализации токсина на белых мышцах с использованием диагностических противоботулинических поливалентных сывороток [19].

Микробиологическое культуральное исследование для выделения и идентификации возбудителя ботулизма (*Clostridium botulinum*) и/или определение токсинов возбудителя ботулизма (*Clostridium botulinum*) в рвотных массах/промывках желудка не проводилось, так как пациентка поступила спустя трое суток от момента употребления консервации, рвота отсутствовала, а подозрительные в плане ботулизма продукты были утилизированы.

В первый день госпитализации в инфекционный стационар по клинико-эпидемиологическим показаниям был назначен антитоксин ботулинический типа А, В и Е, а результат биологической пробы, подтвердивший диагноз ботулизма подтип А, был получен на 8-й день госпитализации (9-й день болезни). Антибактериальные препараты системного действия назначаются пациентам с ботулизмом с целью профилактики осложнений, развивающихся вследствие парезов и параличей [1], что и было выполнено в данном клиническом случае, несмотря на отсутствие очагов бактериальной инфекции при поступлении в стационар. В первые 72 часа от начала заболевания пациентам с ботулизмом проводится промывание желудка и постановка сифонной клизмы для выведения токсина [1]. В данном случае эта рекомендация не была выполнена по причине госпитализации на третий день от момента употребления консервации, всасывание ботулотоксина через слизистую оболочку полости рта и кишечника уже произошло [14]. У пациентов с ботулизмом назотрахеальная интубация может проводиться до 80 суток без каких-либо выраженных побочных эффектов и позволяет избежать трахеостомии [1]. В данном клиническом случае была проведена плановая интубация трахеи, длительность которой составила 11 дней. Следует отметить, что только при полном восстановлении дыхания и акта глотания жидкости возможна окончательная экстубация пациентов с ботулизмом [1]. Ранняя экстубация при неполном восстановлении дыхания в рассматриваемом клиническом случае привела к ухудшению состояния, появлению симптомов дыхательной недостаточности, угнетению сознания до глубокого оглушения, что потребовало повторной интубации и переводу на искусственную вентиляцию легких.

Заключение

Представленный типичный клинический случай пищевого ботулизма, подтвержденного лабораторно биологической пробой, продемонстрировал трудности клинической диагностики заболевания, обусловленные с одной стороны — относительной редкостью патологии, с другой — появлением в дебюте заболевания неврологической симптоматики (двоения в глазах, головокружения, нечеткости зрения, слабости в конечностях), что послужило поводом для направления в стационар с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения.

При диагностике ботулизма существенное значение имеет тщательный сбор эпидемиологического анамнеза. Недостаточная настороженность врачей смежных специальностей (терапевтов, неврологов, офтальмологов) по причине относительной редкости ботулизма, поверхностный сбор анамнеза (в том числе эпидемиологического) приводит к тому, что даже при своевременном обращении к врачу симптоматика типичного ботулизма недооценивается и трактуется как проявление другого заболевания, что требует актуализации знаний врачей по вопросам клинической диагностики ботулизма.

Вклад авторов:

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

Березин М.О.: написание текста статьи, внесение правок, анализ научной литературы

Шехурин Г.Б.: написание текста статьи, внесение правок

Самодова О.В.: научное редактирование, анализ научной литературы, утверждение конечного варианта статьи

Буторина К.В.: ведение и обследование пациента, утверждение конечного варианта статьи **Богданова А.В.:** ведение и обследование пациента, утверждение конечного варианта статьи

Щепина И.В.: концепция, научное редактирование, утверждение конечного варианта 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

Berezin M.O.: writing the text of the article, making edits, analyzing scientific literature

Shekhurin G.B.: writing the text of the article, making edits

Samodova O.V.: scientific editing, analyzing scientific literature, approving the final version of the article

Butorina K.V.: patient management and examination, approval of the final version of the article

Bogdanova A.V.: patient management and examination, approval of the final version of the article

Shchepina I.V.: concept, scientific editing, approval of the final version of the article

Список литературы/References:

- Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням». Ботулизм у детей. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. Москва, 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/697_2. (дата обращения: 08.02.2025)
The St.-Petersburg And Leningrad Region Infectious Diseases Physicians Association, International Public Organization "Euro-Asian Society for Infectious Diseases". Botulism in children. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2024. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/697_2. (date of the application: 08.02.2025) [In Russian]
- Jeffery IA, Nguyen AD, Karim S. Botulism. 2024 Nov 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29083673
- Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, et al. Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*. Virulence. 2023 Dec;14(1):2205251. doi: 10.1080/21505594.2023.2205251. PMID: 37157163; PMCID: PMC10171130
- ВОЗ: Ботулизм. Информационный бюллетень. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/botulism>. (дата обращения: 08.02.2025)
WHO: Botulism. Fact sheets. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>. (date of the application: 08.02.2025)
- Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1104 с. (Серия «Национальные руководства»). DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104 ISBN 978-5-9704-6122-8
- Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. (eds). Infectious diseases. National guidelines. 3rd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2021: 1104 p. (National Guidelines Series). DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104 ISBN 978-5-9704-6122-8 [In Russian]
- Мартынова П.В., Грошева М. Попова назвала причину вспышки ботулизма в России. РБК. 2024. 11 июля. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rbc.ru/society/11/07/2024/668f846b9a794744d077b492>. (дата обращения: 08.02.2025)
Martynova P.V., Grosheva M. Popova named the cause of the outbreak of botulism in Russia. RBC. 2024. 11 Jul. [Electronic resource]. URL: <https://www.rbc.ru/society/11/07/2024/668f846b9a794744d077b492>. (date of the application: 08.02.2025) [In Russian]
- Антонов М.М., Рогоза А.В. Сырье хранили на жаре, срок годности взяли «с потолка»: В каких условиях делали фасоль «с ботулизмом», которой отравились более 300 человек. Комсомольская правда. 2024. 20 июня. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.kp.ru/daily/27597/4948413>. (дата обращения: 12.03.2025)
Antonov M.M., Rogoza A.V. The raw materials were stored in the heat, the expiration date was taken "off the wall": Under what conditions were beans "with botulism" made, which poisoned more than 300 people. Komsomolskaya Pravda. 2024. 20 Jun. [Electronic resource]. URL: <https://www.kp.ru/daily/27597/4948413>. (date of the application: 12.03.2025) [In Russian]
- Захарова Л. Ботулизм: из опыта российской вспышки. Медицинский вестник. 2024. 13 октября. [Электронный ресурс]. URL: <https://medvestnik.by/news/botulizm-iz-opyta-rossijskoj-vspyshki>. (дата обращения: 25.03.2025)
Zakharova L. Botulism: experience of the Russian outbreak. Meditsinskii vestnik. 2024. 13 oct. [Electronic resource]. URL: <https://medvestnik.by/news/botulizm-iz-opyta-rossijskoj-vspyshki>. (date of the application: 25.03.2025) [In Russian]
- Lonati D, Schicchi A, Crevani M, et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. Toxins (Basel). 2020 Aug 7;12(8):509. doi: 10.3390/toxins12080509. PMID: 32784744; PMCID: PMC7472133
- Сергеева И.В., Рахими Ш.Х. Ошибки при диагностике ботулизма. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):667-670. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-667-670
Sergeeva I.V., Rakhimi Sh.Kh. Diagnostic errors in botulism. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):667-670. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-667-670 [In Russian]
- Никифоров В.В., Кожевникова А.В., Тюрин И.Н., и др. Гиподиагностика ботулизма как причина трагедии: случай из практики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024;29(3):204-214. DOI: 10.17816/EID632547
Nikiforov V.V., Kozhevnikova A.V., Tyurin I.N., et al. Underdiagnosis of botulism as a cause of tragedy: A casereport. Epidemiology and Infectious Diseases. 2024;29(3):204-214. DOI: 10.17816/EID632547 [In Russian]
- Тяюкэн Ц, Акренар АА. The enemy at the gate: Botulism. Turk J Emerg Med. 2024 Jul 1;24(3):127-132. doi: 10.4103/tjem.tjem_80_24. PMID: 39108685; PMCID: PMC11299839
- Centurioni DA, Egan CT, Perry MJ. Current Developments in Diagnostic Assays for Laboratory Confirmation and Investigation of Botulism. J Clin Microbiol. 2022 Apr 20;60(4):e0013920. DOI: 10.1128/JCM.00139-20. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586891; PMCID: PMC9020338

14. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А. Трудности дифференциальной диагностики ботулизма. Лечащий врач. 2020;1:47–51. DOI: 10.26295/OS.2019.70.74.010
Kharchenko G.A., Kimirilova O.G., Kimirilov A.A. Difficulties of differential diagnosis of botulism. Lechaschi Vrach Journal. 2020;1:47-51. DOI: 10.26295/OS.2019.70.74.010 [In Russian]
15. Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России», Межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов». Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. Москва, 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1. (дата обращения: 08.02.2025)
Association of Neurosurgeons of Russia, Russian Society of Neurologists, National Association for the Fight Against Stroke, All-Russian public organization "Union of Rehabilitologists of Russia", Interregional Public organization "Association of Neuroanesthesiologists and neuroresuscitators". Ischemic stroke and transient ischemic attack. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2024. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1. (date of application: 08.02.2025) [In Russian]
16. Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Геморрагический инсульт. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. Москва, 2022. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/523_2. (дата обращения: 08.02.2025)
Association of Neurosurgeons of Russia, Russian Society of Neurologists, All-Russia Public Organization «Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists». Hemorrhagic stroke. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2022. [Electronic resource]. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/523_2. (date of application: 08.02.2025) [In Russian]
17. Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Ботулизм у взрослых. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. Москва, 2025. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/911_1. (дата обращения: 09.06.2025)
National Association of Infectious Diseases Specialists named after Academician V.I. Pokrovsky. Botulism in adults. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2025. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/911_1. (date of application: 09.06.2025) [In Russian]
18. Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Острые кишечные инфекции (ОКИ) у взрослых. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. Москва, 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/875_1. (дата обращения: 08.02.2025)
National Association of Infectious Diseases Specialists named after Academician V.I. Pokrovsky. Acute intestinal infections (AII) in adults. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2024. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/875_1. (date of application: 08.02.2025) [In Russian]
19. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 May 7;70(2):1-30. DOI: 10.15585/mmwr.rr7002a1. PMID: 33956777; PMCID: PMC8112830

Информация об авторах:

Березин Матвей Олегович — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия. E-mail: matwej.berezin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2011-4219>

Самодова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия. E-mail: ovsamodova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Шехурин Глеб Борисович — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия. E-mail: gleban_08@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5292-8553>

Буторина Кристина Викторовна — врач-инфекционист, заведующий приемным отделением центра инфекционных болезней, Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия. E-mail: kristina.butorina.2015@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2243-1375>

Богданова Александра Васильевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинко-экспертной работе, Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия. E-mail: alessandra.bogdanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0164-8885>

Щепина Ирина Валентиновна — кандидат медицинских наук, заведующий центром инфекционных болезней, Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия. E-mail: schepinaiv@aokb.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2939-7316>

Authors Information:

Matvej O. Berezin — postgraduate student of the Department of Infectious Diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. E-mail: matwej.berezin@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2011-4219>

Olga V. Samodova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. E-mail: ovsamodova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Gleb B. Shekhurin — postgraduate student of the Department of Infectious Diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. E-mail: gleban_08@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5292-8553>

Kristina V. Butorina — infectious disease doctor, Head of the Emergency Department of the Infectious Disease Center, Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia. E-mail: kristina.butorina.2015@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2243-1375>

Alessandra V. Bogdanova — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia. E-mail: alessandra.bogdanova@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0164-8885>

Irina V. Shchepina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Infectious Disease Center, Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia. E-mail: schepinaiv@aokb.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2939-7316>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-461-467

УДК [616.24-002.7-06:616-006.44]-039.42-07

EDN: FNRNFA



Е.С. Рванина, Н.А. Кароли

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

ЛЕГОЧНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА: РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ПУЛЬМОНОЛОГА

E.S. Rvanina, N.A. Karoli

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Rare Pathology in The Practice of a Pulmonologist

Резюме

Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса — редкое заболевание с коварным началом и неспецифическими проявлениями. В статье рассматриваются два клинических случая пациентов с редкой патологией — легочным гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Описаны молодые пациенты, курильщики. У обоих пациентов были типичные рентгенологические признаки: кистозные и узловые образования. Диагноз был верифицирован морфологически. В первом случае на фоне прекращения курения отмечается положительная рентгенологическая динамика, во втором — пациентка не прекратила курить, в связи с выраженностью одышки, изменений при компьютерной томографии легких, был назначен преднизолон. На этом фоне значимой положительной динамики получено не было.

Ключевые слова: гистиоцитоз X, редкие болезни, диагностика

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

Пациенты дали согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статью «ЛЕГОЧНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА: РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ПУЛЬМОНОЛОГА» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 18.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 19.06.2025 г.

Принята к публикации 26.06.2025 г.

Для цитирования: Рванина Е.С., Кароли Н.А. ЛЕГОЧНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА: РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ПУЛЬМОНОЛОГА. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 461-467. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-461-467. EDN: FNRNFA

Abstract

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis is a rare disease with insidious onset and nonspecific manifestations. The article discusses two clinical cases of patients with a rare pathology — pulmonary histiocytosis from Langerhans cells. Young patients and smokers are described. The diagnosis was verified morphologically. In the first case, positive X-ray dynamics was noted against the background of smoking cessation, in the second case, the patient did not stop smoking, due to the severity of shortness of breath, changes in computed tomography of the lungs, prednisone was prescribed. Against this background, there was no significant positive trend.

Key words: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, rare diseases, diagnosis

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 patients consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article « Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Rare Pathology in The Practice of a Pul-monologist» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 18.04.2025

Reviewer approved 19.06.2025

Accepted for publication on 26.06.2025

For citation: Rvanina E.S., Karoli N.A. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Rare Pathology in The Practice of a Pul-monologist. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 461-467. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-461-467. EDN: FNRNFA

ГК — глюкокортикоиды, КТ — компьютерная томография, ЛГЦ — гистиоцитоз из клеток Лангерганса, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, СРБ — С-реактивный белок, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ЭХО-КГ — эхокардиография

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ЛГЦ) — редкое заболевание, вызывающее клональную пролиферацию дендритных клеток и макрофагов, которые относятся к мононуклеарной фагоцитарной системе, и поражающее множество органов. Концепция гистиоцитоза была предложена впервые Фарбером в 1941 г., и это заболевание получило несколько названий, включая эозинофильную гранулему, болезнь Letterer-Siwe и болезнь Hand-Schuller-Christian, пока Лихтенштейн в 1952 году не переименовал ее в гистиоцитоз Х. Поскольку легкие нередко поражаются и вовлекаются в процесс в первую очередь, болезнь также называли легочный гистиоцитоз клеток Лангерганса. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса — это связанное с курением интерстициальное заболевание легких, характеризующееся пролиферацией и инфильтрацией клеток Лангерганса в легочную паренхиму [1]. Клиническое течение ЛГЦ у взрослых непредсказуемо, варьируя от спонтанной регрессии до прогрессирующей дыхательной недостаточности даже после прекращения курения [2-5]. Начало ЛГЦ обычно протекает незаметно, без явных проявлений (25 %) или с неспецифическими проявлениями (пневмоторакс как первый симптом был обнаружен примерно у 10-15 % пациентов).

В данной статье приводятся два случая легочного гистиоцитоза из клеток Лангерганса с различным течением заболевания.

Клинический случай № 1. Пациент С., 33 года

Пациент С., 33 лет обратился пришел на амбулаторный прием к пульмонологу в сентябре 2023 г. Жалоб на момент осмотра нет. Из анамнеза заболевания известно, что 28 июля 2023 года при прохождении профилактического флюорографического исследования на фоне относительно удовлетворительного самочувствия и отсутствия жалоб были впервые выявлены изменения в лёгких, по поводу чего и обратился к пульмонологу. До 2023 года несколько лет флюорографию не выполнял. Из анамнеза жизни известно, что пациент имеет вредные привычки: курит с 13 лет по 1,5-2 пачки в день. В течение нескольких лет проводит сварочные работы, часто контактировал со сварочным аэрозолем. Наследственность и аллергический анамнез не отягощены. Другие сопутствующие заболевания, постоянную терапию отрицает. Бытовые условия удовлетворительные.

При объективном осмотре значимых изменений по органам и системам выявлено не было. SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 98 %.

02.08.2023 г. пациенту была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (рисунок 1): по всем лёгочным полям обоих лёгких определяются многочисленные, преимущественно центральнобулярные узелки размером от 0,3 см до 0,7 см. Заключение: картина структурных изменений лёгких, следует дифференцировать между специфическим процессом, саркоидозом, пневмоцистной пневмонией. Плевральные наслоения слева. Лимфаденопатия. Рекомендована консультация фтизиатра.

Пациент С. консультирован фтизиатром, выполнен диаскин-тест. Данных за туберкулез не было найдено. По данным лабораторных исследований — без особенностей, при исследовании функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких) — без особенностей.

02.09.2023 г. для уточнения диагноза в отделении торакальной хирургии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратов пациенту была выполнена видеоторакоскопия с биопсией левого лёгкого. Согласно описанию гистологической картины, в ткани легкого определяется фиброзирующийся фокус звездчатой формы с перибронхиальной клеточной инфильтрацией, состоящий из гистиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов с примесью эозинофилов и пигментированных макрофагов, местами с формированием кист неправильной формы. Заключение: по описанной гистокартине интерстициальный фиброзирующий фокус. Данных за активных туберкулез нет. Учитывая клеточный состав инфильтрата, нельзя исключить гистиоцитоз Х из клеток Лангерганса

Учитывая, что описанная КТ-картина не вполне соответствовала гистиоцитозу, было решено провести пересмотр рентгенологического и морфологического заключений. Из повторного заключения рентгенолога (благодарность Манаковой Я.Л. ГУЗ «Новосибирская областная клиническая больница»): изменения распределены в аксиальном направлении — диффузное с относительной сохранностью субплевральных отделов; в краниокаудальном направлении — преобладание в верхних отделах; синдром лёгочной диссеминации: сочетание кистозного и очагового паттернов, многочисленные центральнобулярные полиморфные очаги диаметром от 0,15 см до 0,65 см. Многочисленные мелкие

воздушные полости шаровидной формы с неравномерными по толщине стенками. Часть полостей неправильной формы (в виде клеверного листа, с разветвлениями). По результатам КТ — признаки лёгочного варианта гистиоцитоза из клеток Лангерганса.

При пересмотре гистологических блоков в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (благодарность М.В. Самсоновой, А.Л. Черняеву): ткань легкого с утолщением межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации, терминальные бронхиолы с сужением просвета и выраженной перибронхиолярной инфильтрацией, представленной лимфоцитами, гистиоцитами, пигментированными «бурыми» макрофагами, местами с примесью эозинофилов, клетками со светлыми ядрами (клетки Лангерганса) (экспрессия лангерина и CD1a), встречаются лимфоидные скопления. Заключение: гистологическая

картина и иммунофенотип лангергансоклеточного гистиоцитоза.

При дополнительных обследованиях (рентгенография черепа, консультация эндокринолога, ЭХО-КГ) данных за системные проявления гистиоцитоза получено не было. Таким образом, был установлен диагноз: «Лангергансоклеточный гистиоцитоз с поражением легких». Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение, отказ от курения. Учитывая отсутствия клинических проявлений заболевания, нарушений функции дыхания, медикаментозная терапия назначена не была.

При повторной консультации через год (ноябрь 2024 г.): пациент прекратил курить, жалоб нет, показатели спирометрии, ботиплетизмографии и диффузионной способности лёгких без отрицательной динамики. При повторной КТ легких: картина с отчетливо положительной динамикой в виде значительного уменьшения размеров и количества очагово-кистозных изменений лёгких (рис. 2).



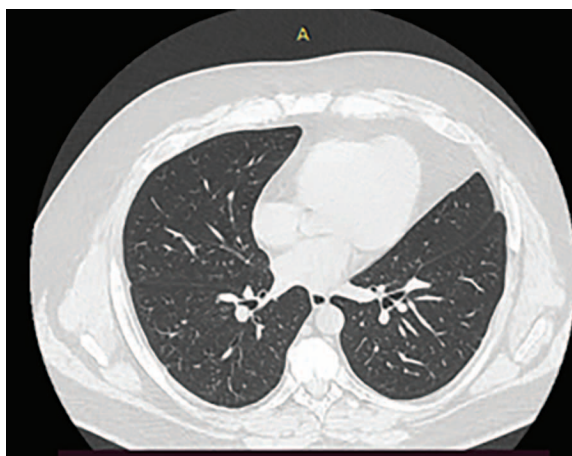
а)



б)

Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (а, б)

Figure 1. Computed tomography of the chest (a, b)



а)



б)

Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки (а, б)

Figure 2. Computed tomography of the chest (a, b)

Клинический случай № 2. Пациентка М., 38 лет

Пациентка М. впервые поступила в пульмонологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратов 02.09.2021 г. с жалобами на одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, периодический сухой кашель.

Из анамнеза заболевания известно, что с марта 2021 г. стала отмечать вышеописанные жалобы. Обратилась в поликлинику по месту жительства, выполнена рентгенография легких (пневмофиброз) (рис. 3), после чего направлена на КТ легких.

При проведении компьютерной томографии наблюдалась КТ — картина диффузных интерстициальных изменений в виде уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с множественными воздушными полостями (рис 4.).

Пациентка была направлена на морфологическую верификацию диагноза, ей была выполнена видеоторакоскопия с биопсией левого лёгкого. Согласно гистологическому описанию: легочная ткань с наличием фиброза по периферии бронхов, очаговая эмфизема,

в просветах некоторых бронхов и стенках опухолевые инфильтраты из крупных гистиоцитов и эозинофилов; л/узел средостения — обычной гистологической структуры. Заключение: Гистиоцитоз легких.

Из анамнеза жизни: вредные привычки: курит 13 лет по 1 пачке сигарет в день, 3 года работала на складе бытовой химии. Ранее флюорографическое исследование (со слов больной) ежегодное, без особенностей.

При объективном осмотре значимых изменений по органам и системам выявлено не было. SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 97%. Рост 165 см, вес 116 кг.

При проведении спирометрии с бронходилатационным тестом (03.09.2021 г.) нельзя исключить рестриктивные нарушения (ОФВ₁ 2,02 л, 66% от должного, ФЖЕЛ 2,43 л, 69% от должного; ОФВ₁/ФЖЕЛ 83%). Проба с бронходилататором отрицательная. 6-минутный тест (03.09.21 г.): прошла 900 м, SpO₂ исходно 98%, после теста 94%. При лабораторном исследовании отмечалось повышение СРБ 26,8 мг/л (норма 0-5 мг/л), глюкозы 6,9 ммоль/л (норма 3,9-6,1 ммоль/л). В остальном — без особенностей. При дополнительных обследованиях (рентгенография черепа, консультация эндокринолога, ЭХО-КГ) данных за системные проявления гистиоцитоза получено не было.

Таким образом, с учетом данных КТ-картины, морфологических данных, пациентке был установлен диагноз: «Лангергансоклеточный гистиоцитоз с поражением легких».

При пересмотре гистологических блоков в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (благодарность М.В. Самсоновой, А.Л. Черняеву): гистологическая картина и иммунофенотип лангергансоклеточного гистиоцитоза.

Заочно консультирована в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» г. Москва, рекомендовано рассмотреть вопрос о трансплантации легких, а также назначить системные глюкокортикоиды (Метипред 8-12 мг в сутки).

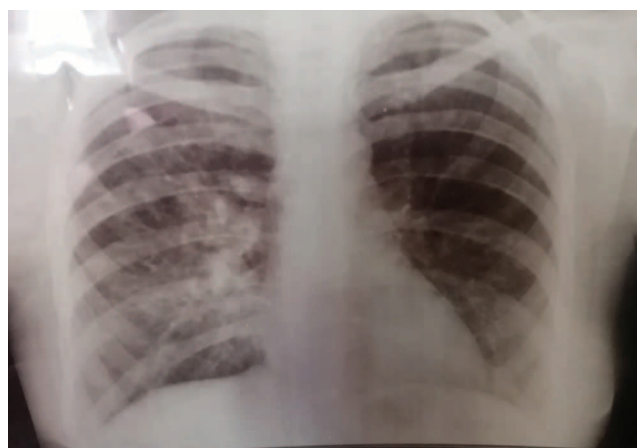
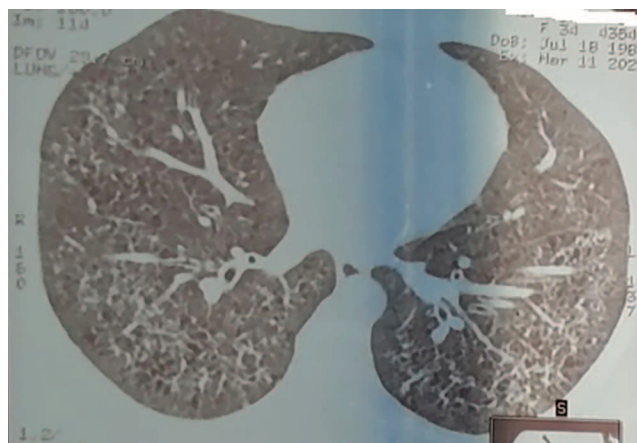
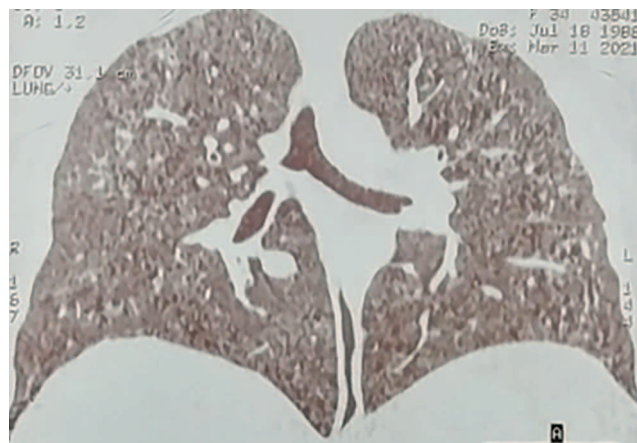


Рисунок 3. Рентгенография органов грудной клетки
Figure 3. Chest X-ray



а)



б)

Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки (а, б)
Figure 4. Computed tomography of the chest (a, b)

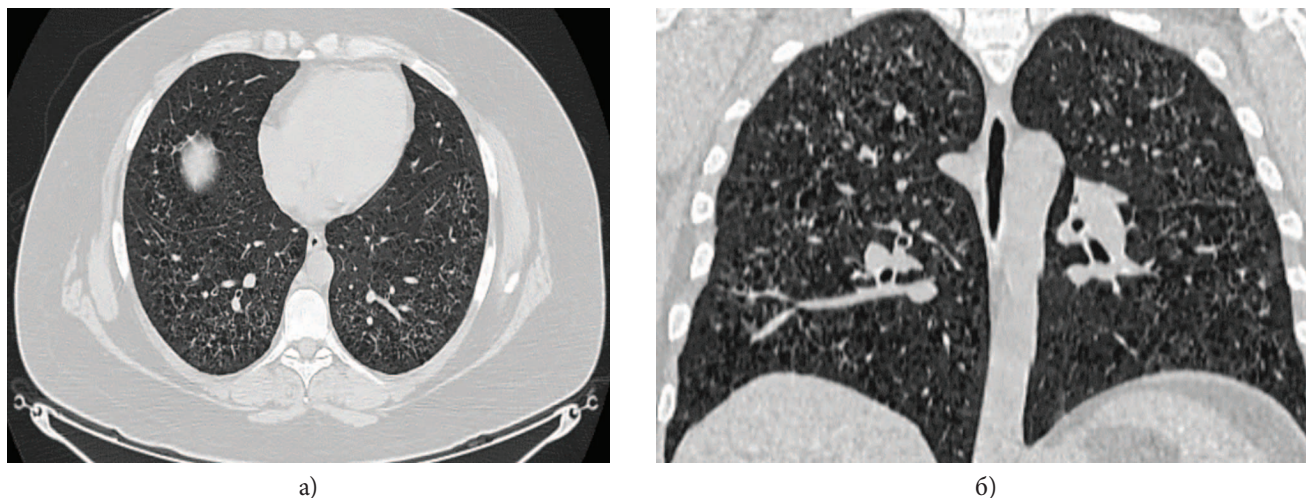


Рисунок 5. Компьютерная томография органов грудной клетки (а, б)
Figure 5. Computed tomography of the chest (a, b)

Рекомендована терапия метилпреднизолон 8 мг в сутки, длительно. Повторный осмотр рекомендован через 6 месяцев. Пациентка не явилась на плановую госпитализацию, продолжала принимать преднизолон 10 мг в сутки.

В июле 2023 г. вновь была госпитализирована в пульмонологическое отделение ГУЗ Областная клиническая больница г. Саратов. Значимой динамики по выраженности одышки, объективным проявлениям не установлено. На фоне длительной терапии преднизолоном развился стероидный сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга. При КТ легких от 19.06.2023 г. с обеих сторон в легочной ткани выраженная эмфизема, диффузные ретикулярные изменения, линейная тяжистость, без значимой динамики (рис. 5). В 8 ребре справа определяется консолидированный перелом и очаг остеодеструкции.

При проведении спирографии ОФВ₁ 2,16 л, 73% от должного, ФЖЕЛ 3,14 л, 92% от должного; ОФВ₁/ФЖЕЛ 69%. Проба с бронходилататором отрицательная.

При эхокардиографии данных за легочную гипертензию нет, структурных и функциональных изменений не выявлено.

При лабораторном исследовании СРБ 11,7 мг/л, глюкоза 6,8 ммоль/л, HbA1c 6.01%.

Пациентке было рекомендовано продолжить прием преднизолона в прежней дозе, контрольный визит через 6 месяцев. В дальнейшем пациентка на контрольные визиты не явилась.

Обсуждение

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса с изолированным поражением легких представляют собой отдельную группу гистиоцитозов. ЛГЦ встречается в любом возрасте, в основном у взрослых (в возрасте от 20 до 40 лет), особенно у курильщиков сигарет [5-6]. В настоящее время ЛГЦ рассматривается как форма связанного с курением чрезмерного иммунного ответа в легочной ткани, осложненного хроническим воспалением

и в конечном итоге приводящего к отложению клеток Лангерганса в интерстициальной области мелких дыхательных путей. Описаны ЛГЦ после курения марихуаны, длительной работы с ароматическими травами и постоянного бытового контакта с дымом [6]. Опасно как активное, так и пассивное курение, которое может привести также к усугублению течения ЛГЦ [6]. По результатам экспериментальных и клинических работ выявлено повышение экспрессии антиапоптотических белков в дендритных клетках Лангерганса под действием табачного дыма [6], что, возможно, является одним из основных триггеров ЛГЦ. Оба представленных нами клинических случая демонстрируют развитие заболевания у молодых активно курящих людей.

Ранее ЛГЦ рассматривался как реактивный процесс, однако по результатам работ последних лет, по крайней мере для некоторых пациентов, может быть доказана клональная природа заболевания. Так, в исследовании Н. Liu и соавт. обнаружена экспрессия BRAF V600E в клетках ЛГЦ [6]. А. Roden и соавт. мутацию BRAF V600E выявили у 7 (28%) из 25 обследованных пациентов с ЛГЦ [7]. Кроме этого, описаны рецидивы ЛГЦ у больных после трансплантации легких [6]. Поэтому в настоящее время ЛГЦ все чаще рассматривают как миелоидное новообразование с воспалительным компонентом. С другой стороны, во многих случаях эволюция ЛГЦ отличается от развития, свойственного опухолям: количество клеток Лангерганса в пролифератах со временем уменьшается, возрастает количество фибробластов, и в легком возникают очаги склероза, деформирующие структуру органа.

Частота ЛГЦ невысока, и составляет только 4%-5% всех диффузных заболеваний легких, диагностированных с помощью открытой биопсии легких [6]. Следовательно, ЛГЦ легко неправильно диагностировать. Важно создать осведомленность практикующих врачей о клинико-рентгенологических особенностях ЛГЦ.

Пациенты с ЛГЦ обычно жалуются на одышку или непродуктивный кашель (встречаются примерно в двух третях всех таких случаев) [4]. Конституциональные

проявления (астения, лихорадка, ночная потливость и потеря веса) могут отмечаться у 10–20 % этих пациентов. Еще одним клиническим проявлением заболевания является спонтанный пневмоторакс, который наблюдается в 15–20 % случаев. Он может возникнуть в любое время в течение заболевания и может быть двусторонним и/или рецидивирующим, и его следует подозревать у любого пациента, жалующегося на усиление одышки или боли в груди. Кровохарканье встречается редко и требует исключения других причин для его развития. Внегочные проявления ЛГЦ обычно затрагивают кости (литическое поражение), гипофиз (несахарный диабет) и, реже, кожу. Физикальное обследование, как правило, нормальное, за исключением случаев пневмоторакса, поздних стадий ЛГЦ или при сочетании с внегочным поражением. Хрипы присутствуют редко, а утолщение концевых фаланг пальцев встречается крайне редко [4].

Кистозные и узелковые тени, расположенные в средних или верхних сегментах легкого, считаются типичными рентгенологическими признаками ЛГЦ и точность диагностики на основе их выявления может достигать 84 % [4–6], при этом 10–25 % пациентов не имеют клинических симптомов заболевания. По мере прогрессирования нарастают пневмофиброз, кистозная перестройка с распространением на все сегменты легких [4–6].

Нарушения функции легких вариабельны и зависят как от преобладающих анатомических поражений, так и от степени кистозных поражений на компьютерной томографии [4]. Описаны обструктивные, рестриктивные и смешанные паттерны. На ранних стадиях исследование функции легких может быть нормальным примерно у 10 % пациентов [4]. Наиболее распространенной аномалией является снижение диффузионной способности легких, которое наблюдается в 80–90 % случаев и в первую очередь является отражением дисфункции легочных сосудов. Обструктивный паттерн нарушений функции дыхания наблюдается у значительной части пациентов, особенно у лиц с запущенным кистозным заболеванием. Изолированные рестриктивные нарушения присутствует в меньшинстве случаев.

Уровни газов крови в состоянии покоя остаются нормальными в течение длительного времени, но нагрузка может вызвать повышение градиента кислорода в альвеолярной артерии и гипоксемию [4].

Основной метод диагностики ЛГЦ, как и других гистиоцитозов, — гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата [4]. Для получения материала применяют различные способы. Взять ткань легкого для диагностики ЛГЦ можно трансбронхиально, однако метод имеет низкую чувствительность. В работе I. Housini и соавт. среди 12 больных после трансбронхиальной биопсии диагноз был поставлен только у 2 (16,6 %) [6]. Кроме этого, есть опасность пневмоторакса, который сам по себе часто осложняет течение ЛГЦ [6]. Может быть полезным исследование бронхоальвеолярного лаважа, поскольку в жидкости часто обнаруживается избыток (более 5 %) CD1a положительных клеток, хотя курение также приводит к увеличению количества этих клеток. Из-за низкой

чувствительности исследование бронхоальвеолярного лаважа применяют только в качестве вспомогательного метода [6, 8]. «Золотой стандарт» диагностики ЛГЦ — видеоторакоскопическая биопсия легкого, которая позволяет получить достаточно материала для анализа и минимизировать риск осложнений [6, 8]. В представленных нами случаях обоим больным выполнялась биопсия легкого, диагноз ЛГЦ был подтвержден морфологически.

Общий прогноз для ЛГЦ, как правило, благоприятный, особенно если пациенты прекращают курить на ранних стадиях заболевания. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся мультисистемное поражение, обширные кисты, значительное снижение DLCO, низкое отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких и высокое отношение остаточных объемов к общей емкости легких. Первый представленный нами клинический случай демонстрирует доброкачественное течение заболевания, раннюю диагностику лёгочного гистиоцитоза с положительной динамикой при отказе от курения. Второй клинический случай представляет менее благоприятный вариант ЛГЦ: большой объем поражения легких, нарушения функции дыхания, наличие побочных эффектов от проводимого лечения на фоне сохраняющегося фактора риска — курения. Это обуславливает более неблагоприятный прогноз этой пациентки.

В лечении ЛГЦ используют разные методы. Однако первая рекомендация — отказ от курения [4–6, 9]. Например, в исследовании A. Delobbe и соавт. доказано, что риск развития тяжелой дыхательной недостаточности у курящих увеличивался более чем в 10 раз [10]. Одно лишь прекращение вдыхания табачного дыма, без лекарственных воздействий, может привести к улучшению картины легких по данным компьютерной томографии и вентиляционных показателей [5]. Отказ от контакта с дымом, курения, в том числе курительных смесей и ингаляционных наркотиков, относится к обязательному условию эффективного лечения ЛГЦ.

Помимо прекращения курения сигарет, глюкокортикоиды (ГК) также рассматриваются как вероятные методы лечения, особенно у пациентов с выраженными симптомами и резким нарушением функции дыхания [5]. Однако не существует стандартных критериев и подходов для назначения ГК. Цитотоксическая лекарственная терапия (включая хлордеоксиаденозин, циклофосфамид и метотрексат) может рассматриваться как возможная терапия для тех, у кого нет эффекта от глюкокортикоидной терапии, особенно при вовлечении нескольких органов. В представленном нами втором клиническом примере использование системных ГК было обусловлено наличием выраженного объема поражения легочной ткани, нарушений ФВД и развитием дыхательной недостаточности (десатурация при физической нагрузке). Необходимо отметить формирование побочных эффектов длительной терапии ГК (сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга) у этой пациентки.

Наиболее распространенным осложнением ЛГЦ является односторонний пневмоторакс [5]. Его частота, по разным данным, может составлять от 16 до 32 % [6].

Сообщалось, что пневмоторакс возник у 16 из 100 пациентов с ЛГЦ, и у 10 из них был по крайней мере 1 эпизод пневмоторакса; у пациентов с осложненным пневмотораксом обычно ЛГЦ начинался в молодом возрасте, а частота рецидивов пневмоторакса составляла около 58% [6]. Частота рецидивов пневмоторакса была значительно выше у курильщиков сигарет, чем у тех, кто бросил курить. При повторных пневмотораксах эффективен плевродез [6]. Трансплантация легких может рассматриваться для пациентов на поздней стадии заболевания [4-6]. Трансплантация в этой прогностически неблагоприятной группе позволяет увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных. В ретроспективном исследовании с участием 39 пациентов сообщалось, что показатели выживаемости составили 76% и 54% в течение 1 и 10 лет после трансплантации легких соответственно, хотя рецидивы были особенно частыми у тех, у кого были затронуты другие органы. В представленных нами случаях ни у одного из пациентов пневмоторакс не развился.

Заключение

Представленные клинические случаи показывают определённые особенности данного заболевания: молодой возраст пациентов, курение как фактор риска, минимальная клиническая симптоматика (или ее отсутствие) при довольно значительном поражении легочной ткани. При КТ ОГК чаще наблюдаются кистозные и очаговые паттерны, многочисленные центрилобулярные полиморфные очаги различного диаметра. В обоих случаях, несмотря на типичность рентгенологической симптоматики, была выполнена морфологическая верификация диагноза. В первом случае на фоне отказа от курения изменения в легочной ткани регрессировали, во втором случае, несмотря на терапию глюкокортикоидами, на фоне сохранения курения, отмечалось прогрессирующее распространение поражения легких.

Вклад авторов:

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

Рванина Е.С.: сбор, анализ данных, интерпретация результатов.

Кароли Н.А.: концепция статьи, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи 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

Rvanina E.S.: data collection, analysis, interpretation of results.


Karoli N.A.: article concept, analysis, data interpretation, manuscript writing, intellectual content verification, manuscript approval for publication.

Список литературы/References:

1. Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971–986


- Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest*. 1999; 115: 1452–1455
- Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002; 346: 484–490
- Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev*. 2017; 26: 170070 <https://doi.org/10.1183/16000617.0070-2017>.
- Wei P, Lu H.W., Jiang S. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(23):e141. DOI: 10.1097/MD.0000000000000141
- Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В. и др. Гистиоцитоз из клеток лангерганса у взрослых: обзор литературы. *Онкогематология*. 2022;17(4):16–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32
Potapenko V. G., Baykov V. V., Zinchenko A. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):16–32. [In Russian]. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32
- Roden A.C., Hu X., Kip S. et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(4):548–51. DOI: 10.1097/PAS.000000000000129
- Girschikofsky M., Arico M., Castillo D. et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of EuroHistoNet. *Orphanet J Rare Dis* 2013;(8):72. DOI: 10.1186/17501172872
- Sawalha L., Kumar A., Arshad A. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: radiologic resolution following cessation of second-hand smoking. *Clin Respir J*. 2017;11(6):1063–7. DOI: 10.1111/crj.12445
- Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Eur Respir J*. 1996;9(10):2002–6. DOI: 10.1183/09031936.96.09102002

Информация об авторах:


Кароли Нина Анатольевна  — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Рванина Екатерина Сергеевна — ординатор 1-го обучения, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: puzanova.ekaterina2016@yandex.ru

Information about the authors

Nina A. Karoli  — professor of hospital therapy department of general medicine Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, Saratov, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Ekaterina S. Rvanina — resident of the 1st training, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: puzanova.ekaterina2016@yandex.ru

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-468-479

УДК [616.131-005.6-06:616.61-002.17]-07-085

EDN: EBHDHM



Г.Г. Тарадин¹, И.В. Ракитская¹, А.В. Приколота¹, О.А. Приколота¹,
А.И. Яричевский¹, В.А. Багрий², В.С. Стрионова¹

¹— Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Россия

²— Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк, Россия

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТКИ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

G.G. Taradin¹, I.V. Rakitskaya¹, A.V. Prikolota¹, O.A. Prikolota¹,
A.I. Yarichevskiy¹, V.A. Bagriy², V.S. Strionova¹

¹— The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

²— Central City Clinical Hospital № 1, Donetsk, Russia

Acute Kidney Injury in A Female Patient with Pulmonary Embolism (Clinical Case)

Резюме

Представлен клинический случай, посвященный тромбозу легочной артерии (ТЭЛА) высокого риска у 74-летней пациентки, осложнённой развитием острого повреждения почек (ОПП). В статье рассматриваются манифестация, клинические, диагностические и терапевтические аспекты ведения пациентов с ТЭЛА, включая применение тромболитика и антикоагулянтной терапии. Описаны клинические проявления заболевания, включая выраженную одышку, слабость, отёки нижних конечностей. Течение ТЭЛА осложнилось развитием ОПП, установленного по олигурии и высокому уровню сывороточного креатинина. Представлены данные лабораторных и инструментальных исследований, демонстрирующие динамику восстановления функции почек после проведенного лечения. Оговаривается возможная роль врождённой аномалии развития (агенезии) левой почки у пациентки, как условия предрасположенности к ОПП. Приводятся основные сведения о патофизиологических механизмах ОПП при ТЭЛА. Обсуждается влияние острой правожелудочковой недостаточности, которая приводит к повышению центрального венозного давления, пассивной почечной гиперемии, увеличению интерстициального давления и отёку интерстиция почек. В развитии ОПП выделяют также снижение сердечного выброса с последующей гипоперфузией почечной паренхимы. Полагают, что сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, являются как факторами риска развития ОПП, предрасполагающими к повреждению почек в условиях тяжелого гемодинамического стресса, так и факторами, усугубляющими почечную дисфункцию при гипоперфузии и застойной нефропатии. Особое внимание уделено влиянию ОПП на прогноз ТЭЛА. Авторы делают вывод о необходимости комплексного подхода к оценке состояния больных с ТЭЛА, мониторингу почечной функции и разработке индивидуальных терапевтических стратегий для минимизации рисков повреждения почек. Статья подчеркивает значимость своевременного вмешательства и дифференцированной тактики лечения пациентов с ТЭЛА и сопутствующим ОПП.

Ключевые слова: венозные тромбозы, тромбоз легочной артерии, диагностика, лечение, клиническая картина, острое повреждение почек, осложнения

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 «ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТКИ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (клинический случай)» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 17.05.2025 г.

Одобрена рецензентом 01.07.2025 г.

Принята к публикации 16.07.2025 г.

Для цитирования: Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Приколота А.В. и др. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТКИ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (клинический случай). Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 468-479. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-468-479. EDN: EBVDHM

Abstract:

The article presents a clinical case of high-risk pulmonary embolism (PE) in a 74-year-old patient complicated by the development of acute kidney injury (AKI). The article discusses the manifestations, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of managing patients with PE, including the use of thrombolysis and anticoagulant therapy. Clinical manifestations of the disease are described, including severe shortness of breath, weakness, and swelling of the lower extremities. The course of PE was complicated by the development of AKI, established by oliguria and high serum creatinine levels. The data from laboratory and instrumental studies are presented, demonstrating the dynamics of recovery of kidney function after treatment. The possible role of congenital malformation (agenesis) of left kidney in the patient as a condition of predisposition to AKI is mentioned. The basic information about the pathophysiological mechanisms of AKI in PE is presented. The effect of acute right ventricular failure, which leads to increased central venous pressure, passive renal hyperemia, increased interstitial pressure, and renal interstitial edema, is discussed. In the development of AKI, a decrease in cardiac output is also distinguished, followed by hypoperfusion of the renal parenchyma. It is believed that concomitant diseases such as diabetes mellitus, arterial hypertension, and chronic kidney disease are both risk factors for the development of AKI, predispose to kidney damage under severe hemodynamic stress, and factors that exacerbate renal dysfunction with hypoperfusion and congestive nephropathy. Special attention is paid to the effect of AKI on the prognosis of PE. The authors conclude that an integrated approach is needed to assess the condition of patients with PE, monitor renal function, and develop individual therapeutic strategies to minimize the risks of kidney damage. The article highlights the importance of timely intervention and differentiated treatment tactics for patients with PE and concomitant AKI.

Key words: *venous thromboembolism, pulmonary embolism, diagnostics, treatment, clinical picture, acute kidney injury, complications*

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 «Acute Kidney Injury in A Female Patient with Pulmonary Embolism (Clinical Case)» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 17.05.2025

Reviewer approved 01.07.2025

Accepted for publication on 16.07.2025

For citation: Taradin G.G., Rakitskaya I.V., Prikolota A.V. et al. Acute Kidney Injury in A Female Patient with Pulmonary Embolism (Clinical Case). The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 468-479. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-468-479. EDN: EBVDHM

АД — артериальное давление, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОАК — общий анализ крови, ОПП — острое повреждение почек, ПВ — протромбиновое время, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СМП — скорая медицинская помощь, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВД — центральное венозное давление, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), во всем мире являются третьим по частоте встречаемости острым сердечно-сосудистым синдромом, уступая инфаркту миокарда и инсульту [1-3]. Точное количество случаев ВТЭО установить довольно сложно, учитывая, что большая часть событий остаётся не диагностированной [4]. В США наблюдается 375-425 тыс. случаев ВТЭО в год, не включая не диагностированные и остающиеся без лечения случаи [1, 3, 5, 6]. По данным национального регистра в США отмечен рост случаев ТЭЛА от почти 60 тыс. (23 на 100 тыс. человек) в 1993 г. до 202 тыс. (65 на 100 тыс.) в 2012г. [7]. Эмпирические оценки уровня заболеваемости ТЭЛА в странах Европы варьируют от 15 до 60 на 100 тыс. населения в год [8]. По данным Министерства здравоохранения Российской

Федерации в нашей стране ежегодно регистрируются около 80 тыс. новых случаев ВТЭО, а ТЭЛА выявляют с частотой 35—40 на 100 тыс. чел., что составляет примерно 51-58 тыс. случаев в год [1, 9].

Несмотря на то, что уровни госпитальной смертности при острой ТЭЛА составляют 9-15%, у пациентов с легочной эмболией высокого риска уровень 30-дневной смертности от всех причин достигает 40-65% [1, 3, 10]. Обструкция легочных артерий резко нарушает кровообращение и газообмен в легких. В зависимости от массивности ТЭЛА возрастает постнагрузка на правый желудочек (ПЖ), отмечается дилатация правых отделов сердца, трикуспидальная недостаточность, повышается напряжение стенок правых камер сердца, растёт центральное венозное давление (ЦВД) [2, 11].

За счёт высокого ЦВД и макро- и/или микроциркуляторной гипоперфузии почек, течение ТЭЛА нередко осложняется острым повреждением почек (ОПП), что

сопровождается неблагоприятным прогнозом даже в случаях легкой и обратимой дисфункции почек [12, 13]. Несмотря на относительно высокую частоту ТЭЛА, проблема острой почечной дисфункции изучена недостаточно, в связи с чем, нам представляется интересным демонстрация случая обратимого ОПП на фоне ТЭЛА.

Клинический случай

Информация о пациентке

Пациентка В., 74 лет, госпитализирована в кардиологическое отделение Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка 14.01.2025 г. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную одышку в покое, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, выраженную общую слабость, отеки бедер, голени и стоп. Больная отмечает также уменьшение количества мочи в течение последних нескольких дней («около стакана в сутки»).

Анамнез заболевания. В течение 15 лет периодически отмечала давящие боли в предсердечной области при физической нагрузке и повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст. Наблюдалась амбулаторно по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), рекомендованную терапию регулярно не принимала, но при повышении АД пользовалась эналаприлом. Пациентка сообщает, что как правило значения АД составляли 160-170/90-95 мм рт. ст.

Настоящее ухудшение состояния отметила с 09.01.2025 г., когда появились выраженная одышка, общая слабость, снижение АД до 100-80/70-50 мм рт. ст., пациентка неоднократно вызывала бригаду скорой медицинской помощи (СМП), однако от предлагаемой госпитализации отказывалась. 14.01.2025 г., отметив нарастание одышки, вновь вызвала бригаду СМП и госпитализирована в кардиологическое отделение в 12:55.

Анамнез жизни: в 1986 г. при плановом ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у пациентки обнаружена единственная почка справа и выставлен диагноз врожденная односторонняя агенезия левой почки.

Объективно: общее состояние тяжелое. Ориентирована в себе, месте и времени. Нормостенического телосложения, повышенного питания. Периферические лимфатические узлы, щитовидная железа не увеличены. Зрачки D=S. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Умеренный цианоз губ. SpO₂ — 95% на атмосферном воздухе. Частота дыхательных движений (ЧДД) 22-24/мин. Перкуторно над всей поверхностью легких легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости: левая — смещена на 1,5 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, правая — на 0,5 см кнаружи от правого края грудины, верхняя — 3 ребро. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 65/мин, АД 120/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, увеличенный в размерах, определяется

притупление перкуторного звука во фланках живота. Пальпация кишечника затруднена из-за выраженной подкожно-жировой клетчатки. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Почки и селезенка не пальпируются. Симметричные, мягкие отеки бедер, голени и стоп.

Электрокардиограмма (ЭКГ) (14.01.25 г.) — ритм синусовый регулярный, с частотой 60 мин⁻¹. Электрическая ось сердца отклонена вправо (угол α: +106°). Признак S_IQ_{III}T_{III}, отрицательный Т в II, III, aVF, V₁-V₆ (рис. 1).

В общем анализе крови (ОАК): Hb — 73 г/л, Эр — 4,08×10¹²/л, Ht — 25,2% (36-45%), средний объем эритроцитов — 61,8 фл (80,0-96,1 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 17,9 пг (27,5-33,2 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах — 29% (33,4-35,5%), распределение эритроцитов по объёму — 21% (11,5-14,5%), тромбоцит — 0,213% (1,0-10,3%), ЦП — 0,56 (0,85-1,0). Остальные показатели ОАК в рамках референсных значений.

Биохимический анализ крови: общий белок — 58 г/л (65-85 г/л), мочевины — 20,5 ммоль/л (2,5-8,3 ммоль/л), глюкоза — 7,1 ммоль/л (3,38-5,55 ммоль/л).

Коагулограмма: протромбиновое время (ПВ) — 17 секунд (13-17"), протромбиновый индекс — 80% (80-100%), международное нормализованное отношение — 1,31. Полуколичественный тест на D-димер — положительный.

Кардиомаркеры: тропонин I (сTnI) (14.01.25г. в 13:10) — 12 нг/мл (до 0,2 нг/мл).

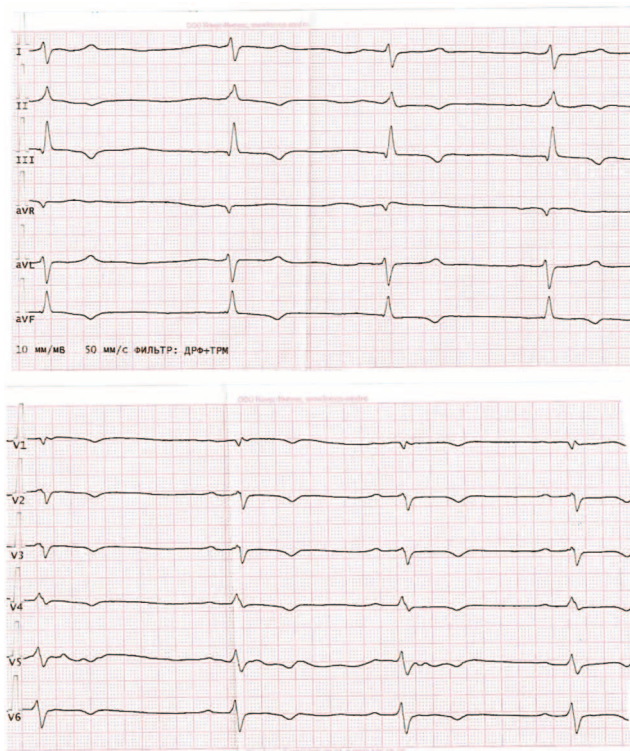


Рисунок 1. Электрокардиограмма в день поступления (14.01.2025). Описание в тексте
Figure 1. Electrocardiogram on the day of admission (14.01.2025). Description in text

Аминотерминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — 1056 пг/мл (<600 пг/мл).

На основании вышеописанных жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра в сочетании с результатами лабораторных исследований и изменениями на ЭКГ выставлен предварительный комбинированный диагноз: 1) ИБС: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST от 09.01.2025 г. (анамнестически). Сердечная недостаточность (СН) 1 стадии с неустановленной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), функциональный класс IV. ГБ II стадии, степень 3, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). 2) ТЭЛА от 09.01.2025г.

Сопутствующие заболевания: Врожденная односторонняя агенезия левой почки.

При поступлении назначено лечение: эноксапарин 60 мг п/к 2 раза в сутки, фуросемид 40 мг в/в однократно, с 15.01.2025 г. фуросемид 20 мг утром и в обед, дексаметазон 8 мг в/м однократно, спиронолактон 25 мг в обед, аторвастатин 40 мг вечером, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером, клопидогрел 75 мг утром, омега-3 40 мг утром за 30 минут до еды.

На следующий день (15.01.25 г.) к 6:00 утра было отмечено отсутствие диуреза со вчерашнего вечера (в течение 10 ч), ухудшение состояния больной — нарастающие одышки, снижение сатурации и АД. Объективно: общее состояние крайне тяжелое. Ориентирована в себе, месте и времени. Выраженный диффузный цианоз. ЧДД — 34/мин, лежит горизонтально, ортопноэ нет, температура — 36,5°C, SpO₂ 85% на атмосферном воздухе, 95-96% на фоне ингаляции O₂. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, ЧСС — 60/мин, АД 80/50 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, из-за тяжести состояния детальную пальпацию органов брюшной полости провести невозможно. Отёчность голеней и стоп, D=S, пальпация голеней безболезненна, пульсация сохранена с обеих сторон. ЭКГ (15.01.25 г., 6:15) — ритм синусовый регулярный, с частотой 64/мин. Электрическая ось сердца отклонена вправо (угол α: +112°). Признак S₁Q_{III}T_{III}, отрицательный T в III, V₁-V₆. Признаки перегрузки правых отделов сердца. По сравнению с ЭКГ за 14.01.25 г. — увеличилось отклонение электрической оси вправо (угол α от +106° до +112°), выросла глубина зубца Q_{III} (с 1,5 мм до 2,5 мм), и увеличилась глубина отрицательного зубца T_{V1-V6}, что расценено как увеличение степени перегрузки ПЖ (рис. 2).

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (15.01.25г, 8:30): давление в легочной артерии 50-54 мм рт. ст. Расширение нижней полой вены — 3,29 см, коллабирует на вдохе менее 50%. Индекс объема правого предсердия — 85,83 мл/м² (<27 мл/м²), толщина стенки ПЖ 0,38 см, проксимальный диаметр ПЖ — 4,5 см (<3,5 см), индекс КДО — 70,63 мл/м² (29-61 мл/м²). Расширение правых отделов сердца и ЛЖ. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки — признак перегрузки ПЖ. Диаметр левого предсердия (ЛП) 4,36 см, индекс объема ЛП — 27,92 мл/м², фракция выброса ЛЖ — 55%.

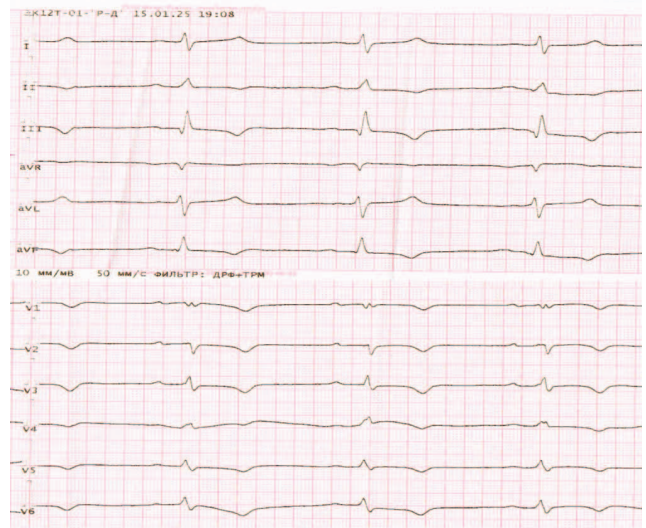


Рисунок 2. Электрокардиограмма на момент ухудшения состояния (15.01.2025г., 06:15). Описание в тексте

Figure 2. Electrocardiogram at the time of impairment of the condition (01/15/2025, 06:15). Description in the text

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей не было выполнено по техническим условиям.

В общем и биохимическом анализах крови (15.01.2025г. 9:00): лейкоц. — $15,14 \times 10^9$ /л, л. — 12%, Эр. — $4,08 \times 10^{12}$ /л, Hb — 73 г/л, общий белок — 58 г/л, мочевины — 23,1 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 304,8 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза — 244,2 ммоль/л, ПВ — 24,4 сек. Анализ мочи выполнить невозможно по причине отсутствия мочи.

На основании жалоб пациентки на усиление одышки, выраженную слабость, данных осмотра (отёчность ног, артериальная гипотензия, тахипноэ), снижения SpO₂, результатов ЭКГ (большее отклонение ЭОС вправо, увеличение патологического зубца Q в III и зубцов T в грудных отведениях) и ЭхоКГ (легочная гипертензия, расширение нижней полой вены, отсутствие её адекватного инспираторного коллапса, расширение правых отделов сердца) у больной диагностирована ТЭЛА высокого риска (риск смерти 10–24,5% PESI) с циркуляторным коллапсом от 09.01.2025 г. Легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии 54 мм рт. ст.).

Отсутствие мочеиспускания в течение 10 часов на фоне резкого снижения диуреза в последние дни, длительная артериальная гипотензия, возникшие на фоне ТЭЛА, послужили основанием констатировать преренальное ОПП RIFLE класс (RIFLE class)/AKIN стадия (AKIN Stage) 3 на фоне ХБП: врожденной односторонней агенезии левой почки.

В связи с наличием ТЭЛА очень высокого риска, больной был проведен тромболизис рекомбинантной проурокиназой в общей дозе 8 млн ЕД (2 млн ЕД болюсно, 6 млн ЕД в/в капельно). Доза эноксапарина увеличена до 80 мг п/к 2 раза в сутки (до получения результатов креатинина), отменены аспирин и клопидогрел. После проведения тромболизиса состояние

пациентки сохранялось стабильно тяжёлым, АД — 115/70 мм рт. ст., одышка не нарастала.

15.01.2025 г. в 12:30 получен результат анализа на креатинин — 540 мкмоль/л (N=30–110 мкмоль/л). Проведена коррекция назначенного лечения: отменены эноксапарин, спиронолактон и аторвастатин, назначен комбинированный препарат фосфолипидов в сочетании с глицирризиновой кислотой 2,5 г 2 раз в сутки в/в струйно.

Данные коагулограммы (15.01.2025 г.): ПВ — 24,4 сек, ПТИ — 61%, фибриногена 1,9 г/л, D-димер — 2420 нг/мл (0–500 нг/мл).

17.01.2025 г. на 3 день пребывания в стационаре пациентка начала выделять мочу, в объеме 350 мл за сутки. В общем анализе мочи: протеинурия (1,31 г/л), лейкоцитурия и цилиндрурия (динамика показателей общего анализа мочи в таблице).

С 17.01 по 21.01.2025 больная продолжала жаловаться на выраженную одышку в покое, усиливающуюся при малейшей активности, выраженную общую слабость. Общее состояние сохранялось стабильно тяжёлым. Отмечались отёки нижних конечностей до середины бёдер, симметричные, мягкие, больше выраженные к вечеру. Пациентка постоянно получала кислородотерапию с SpO₂ — 95–97% на фоне ингаляции O₂, ЧСС 70–84/мин, ЧДД 20–22/мин, АД 130–120/80–70 мм рт. ст. Диурез восстановился с 20.01. в объёме 800–1200 мл в сутки. Динамика параметров гемодинамики, сердечного ритма, сатурации крови, общеклинических и биохимических результатов за весь период лечения в стационаре представлена на рисунке 3.

На 9-й день лечения в клинике (22.01.25г.) пациентка отметила улучшение общего самочувствия, уменьшение интенсивности одышки. Объективно состояние сохранялось стабильно тяжёлым. При осмотре умеренный цианоз губ. Аускультативно дыхание везикулярное. SpO₂ — 97% на фоне ингаляции O₂, ЧДД 20/мин. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, ЧСС 85 уд/мин, АД_д=АД_с 120/70 мм рт. ст. В связи со снижением уровней креатинина до 305 мкмоль/л и СКФ 17 мл/мин, к лечению был вновь добавлен эноксапарин в дозе 60 мг в сутки однократно.

ЭКГ (22.01.25г.): ритм синусовый регулярный с частотой 85/мин. ЭОС отклонена вправо (угол α +109°). S₁Q_{III}, изоэлектричный Т в II, III, aVF, слабopоложительный Т в V₂-V₆. По сравнению с предыдущими ЭКГ отрицательные зубцы Т стали сглаженными и слабopоложительными.

23.01.25 г. в 8:05 (на 10 день пребывания в стационаре) пациентка на фоне общей слабости, отметила уменьшение интенсивности одышки, улучшение общего самочувствия, однако стало беспокоить сердцебиение. Во время осмотра аускультативно выявлена аритмичная деятельность сердца, с частотой около 100/мин, ЧДД — 23/мин. На ЭКГ (23.01.2025 г. в 8:25) фибрилляция предсердий (ФП) с тахисистолией желудочков (рис. 4).

Описание: фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) 140 мин⁻¹. ЭОС вправо (угол α +109°). S₁Q_{III}, слабо отрицательный Т в V₁-V₂.

В 8:40 назначен амиодарон 300 мг в/в капельно (в разведении 0,9% раствором натрия хлорида 400 мл).

Таблица. Динамика общего анализа мочи пациентки за время пребывания в стационаре

Параметр	Дата (день в стационаре)				
	17.01.2025 (4)	20.01.2025 (7)	28.01.2025 (15)	31.01.2025 (18)	04.02.2025 (22)
Объем мочи, мл/сут	350	1200	2700	2400	1700
Относительная плотность	м/м	м/м	1026	1018	1013
Белок, г/л	1,31	0,246	0,749	1,3	0,104
Лейкоциты, ед. в п/з	7-12	–	10-15	8-0	30-40
Эритроциты, ед. в п/з	–	–	10-12	1-2	–
Цилиндры, ед. в п/з	6-9	–	–	–	–

Примечания: м/м — мало мочи, п/з — поле зрения.

Table. Dynamics of the patient's general urine analysis during her hospital stay

Parameter	Date (day in hospital)				
	17.01.2025 (4)	20.01.2025 (7)	28.01.2025 (15)	31.01.2025 (18)	04.02.2025 (22)
Urine volume, ml/day	350	1200	2700	2400	1700
Relative density	l/u	l/u	1026	1018	1013
Protein, g/L	1,31	0,246	0,749	1,3	0,104
White blood cells, single in f/v	7-12	–	10-15	8-0	30-40
Red blood cells, single in f/v	–	–	10-12	1-2	–
Cylinders, single in f/v	6-9	–	–	–	–

Notes: l/u — little urine, f/v — field of view.

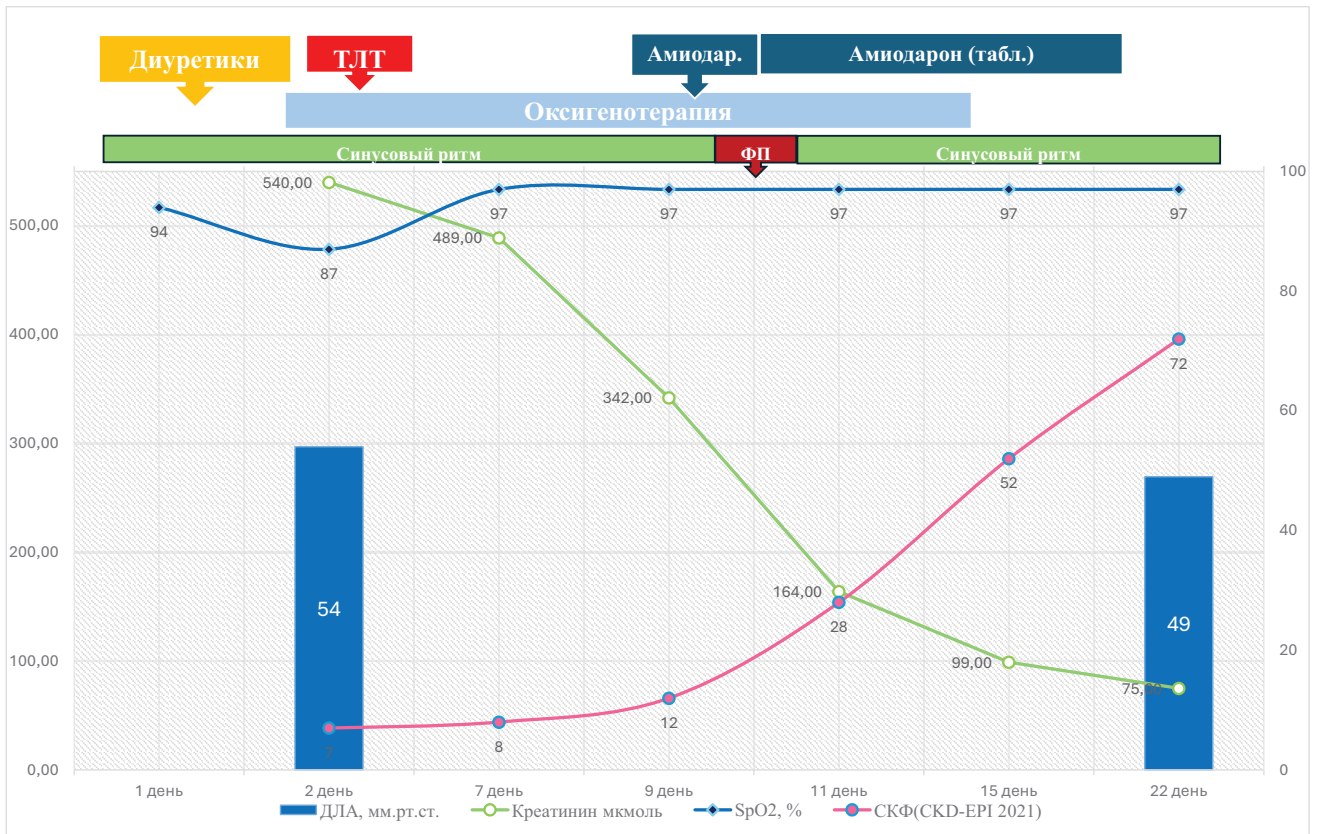


Рисунок 3. Динамика лабораторных, инструментальных параметров пациентки во время пребывания в стационаре
 Примечания: ТЛТ — тромболитическая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ДЛА — давление легочной артерии, SpO₂ — уровень насыщение крови кислородом, %, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКД-EPI 2021 — формула расчёта СКФ по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2021 г.

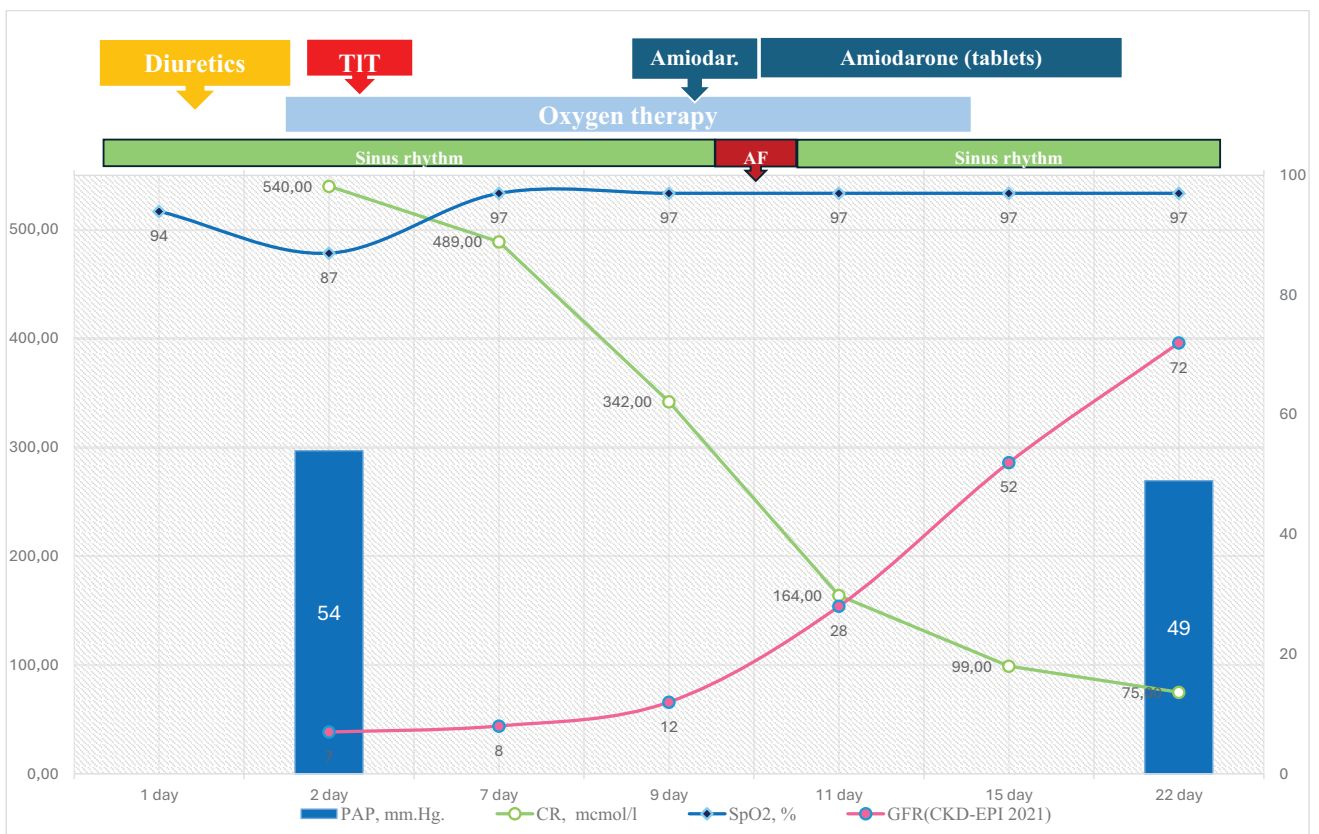


Figure 3. Dynamics of laboratory and instrumental parameters of the patient during her hospital stay
 Notes: TIT — thrombolytic therapy, AF — atrial fibrillation, PAP — pulmonary artery pressure, SpO₂ — blood oxygen saturation level, %, GFR — glomerular filtration rate, CKD-EPI 2021 — formula for calculating GFR according to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2021, CR — creatinine, μmol/l

Пароксизм купирован в 12:10, пациентка отметила улучшение состояния, уменьшение интенсивности одышки, ЧДД — 19/мин. При ЭКГ (23.01.2025г., в 12:00) — нерегулярный синусовый ритм за счет предсердных экстрасистол по типу бигеминии с частотой 120/мин. ЭОС вправо (угол $\alpha +102^\circ$). S_1Q_{III} , положительные Т в V_1-V_2 (рис. 5).

На фоне лечения (амиодарон 300 мг в/в капельно однократно, далее 200 мг per os 3 раза в сутки, оксигенотерапия, комбинированный препарат фосфолипидов в сочетании с глицерризиновой кислотой 2,5 г/сут., фуросемид 20 мг 2 раз в сутки, пантопразол 40 мг, раствор железа [III] гидроксид декстрана 2,0 мл 2 р/сут.) состояние больной улучшилось. Пациентка отметила, что исчезли перебои в сердечной деятельности, уменьшилась одышка, общая слабость, расширилась двигательная активность. Уменьшились отеки бедер, голеней и стоп. У больной сохраняется синусовый ритм с ЧСС 60-80/мин, АД в диапазоне 120-130/76-80 мм рт. ст. SpO_2 — 98% на атмосферном воздухе, ЧДД 18/мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Дыхание везикулярное, хрипов и крепитации нет.

Перед выпиской в ОАК (04.02.2025 г.): Эр. — $3,95 \times 10^{12}/л$, Hb — 82 г/л, Ht — 28,1%, средний объем

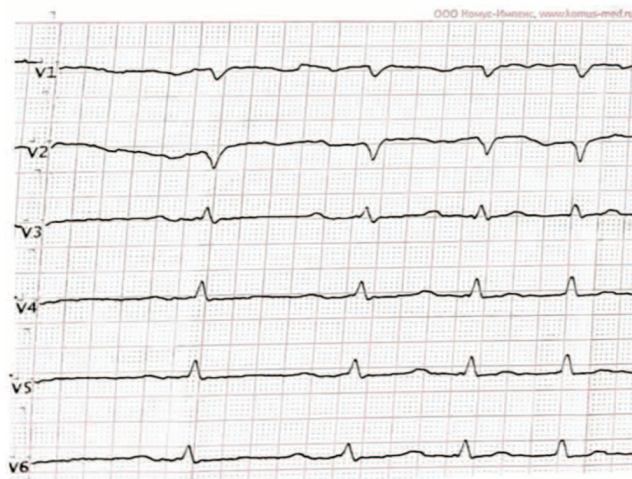
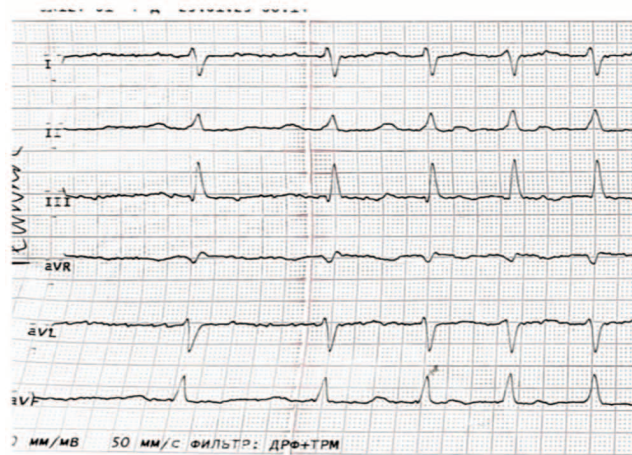


Рисунок 4. ЭКГ пациентки во время аритмии (23.01.2025г., в 08:25)

Figure 4. ECG of the patient during arrhythmia (01.23.2025, at 08:25)

эритроцитов — 71 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците — 20,7 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах — 29,2%, распределение эритроцитов по объему — 15,4%, Тромб. — 148 г/л (150 — 450 г/л), тромбоцит 0,141%, остальные показатели в рамках референсных значений.

В биохимическом анализе крови: общий белок — 50 г/л, креатинин — 75 мкмоль/л, сывороточное железо 8 мкмоль/л (9-30 мкмоль/л), ферритин 8 мкг/л (15-150 мкг/л), трансферрин 3,5 г/л (2,0-4,0 г/л), витамин B_{12} 250 пг/мл (190-900 пг/мл), остальные показатели в рамках референсных значений, включая уровни трансаминаз.

На ЭхоКГ (04.02.2025 г.): уменьшилось давление в легочной артерии с 54 до 49 мм рт. ст., увеличился индекс объема ЛП с 27,92 мл/м² до 52,75 мл/м², уменьшился индекс объема правого предсердия с 85,83 мл/м² до 64,75 мл/м².

05.02.2025 г. пациентка выписалась под наблюдение врачей по месту жительства с диагнозом:

Основное заболевание: ТЭЛА высокого риска (риск госпитальной смертности >15%) с циркуляторным коллапсом от 09.01.2025г. (анамнестически), рецидивирующее течение. Состояние после тромболитика (проурокиназой) 15.01.2025 г. Легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии 49 мм рт. ст. ЭхоКГ от 04.02.2025 г.) (Код по МКБ I 26).

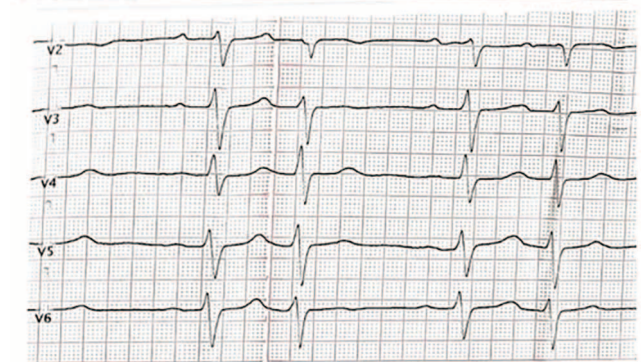
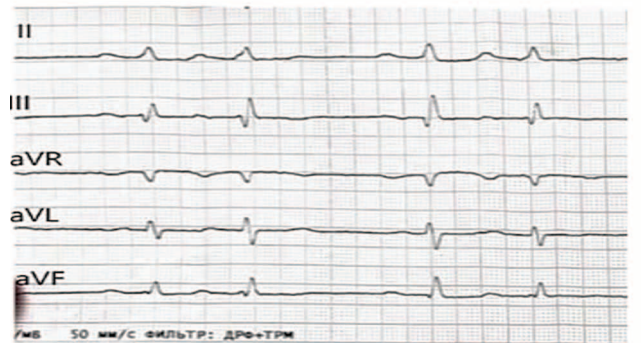


Рисунок 5. ЭКГ после купирования приступа фибрилляции предсердий (23.01.2025г. 12:00).

Описание: нерегулярный синусовый ритм за счет предсердной бигеминии с ЧСС 120 мин. ЭОС отклонена вправо (угол $\alpha +102^\circ$). S_1Q_{III} , положительные Т в V_1-V_2

Figure 5. ECG after abortion of an atrial fibrillation attack (01/23/2025, 12:00).

Description: irregular sinus rhythm due to atrial bigeminy with heart rate of 120 min. The electric axis is deviated to the right (angle $\alpha +102^\circ$). S_1Q_{III} , positive T in V_1-V_2

Осложнение основного заболевания: преренальное ОПП RIFLE 3 стадии от 14.01.2025г., с восстановлением функции почек 04.02.2025 г. на фоне ХБП 2 стадии: агенезии левой почки в сочетании с гипертензивной нефропатией единственной правой почки. Гипоксический гепатит.

ИБС: впервые выявленный пароксизм ФП 23.01.2025г. с тахисистолией желудочков, медикаментозное восстановление синусового ритма (амиодарон) 23.01.2025 г., CHA₂DS₂-VASc — 4 балла, HAS-BLED — 5 балла, СН I с сохранной фракцией выброса ЛЖ (61,99 % ЭхоКГ от 04.02.2025г.), функциональный класс II. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск 4 (очень высокий).

Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Рекомендовано диспансерное наблюдение у участкового терапевта и кардиолога. Дообследование амбулаторно для установления причины анемии. Контроль ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ 1 раз в год. Контроль креатинина крови, общего анализа крови и мочи, железа, калия сыворотки крови, через 1 мес. Диета с ограничением соли (до 5 грамм в сутки), жидкости (1–1,5 литров в сутки). Медикаментозная терапия: бисопролол 2,5 мг утром, длительно под контролем ЧСС и АД; лизиноприл 2,5 мг/сут; амиодарон 100 мг в обед, в течение 1 мес. под контролем ЧСС и ЭКГ; ривароксабан 20 мг/сутки во время еды в течение 3-х месяцев с последующей консультацией кардиолога; железа [II] сульфат в комбинации с аскорбиновой кислотой 2 таб/сут. под контролем уровня гемоглобина и железа крови.

Обсуждение

ТЭЛА представляет вариант ВТЭО и занимает третье место среди наиболее частых причин сердечно-сосудистой смертности, уступая лишь инфаркту миокарда и инсульту [14]. Своевременное распознавание острой ТЭЛА и немедленное начало антикоагулянтной, тромболитической терапии и механической тромбэктомии позволяет существенно снизить риск смерти [15, 16]. Проявления ТЭЛА могут имитировать широкий диапазон других состояний и наиболее частая причина смерти от ТЭЛА — это неспособность поставить правильный диагноз [14]. ТЭЛА, которую часто называют «великой притворщицей», может быть состоянием чрезвычайно сложным для распознавания и окончательной диагностики. У пациентов с ТЭЛА нередко наблюдаются симптомы, имитирующие острый инфаркт миокарда, СН, обморок из-за аритмии, пневмонию, грипп, астму, паническую атаку, депрессию или другое заболевание. Установление диагноза «ТЭЛА» в первую очередь требует, чтобы врач включил его в дифференциальную диагностику, однако, к сожалению, нередко происходит так, что это грозное состояние даже не рассматривается в качестве потенциальных причин появления симптомов у пациента [14, 17, 18].

Как правило, клинические проявления ТЭЛА характеризуются внезапно появившимися жалобами

на одышку разной степени выраженности, болью в грудной клетке, головокружениями, пред- и синкопальными состояниями, болью и отеками конечностей, кровохарканьем, кашлем, недомоганием, потливостью и другими симптомами [9, 19–23]. По данным T. Holder et al. [21], изучавших особенности острой ТЭЛА у 829 пациентов, частота презентующих симптомов составила: одышка — 55,2%, боль в грудной клетке — 28%, кашель — 12,2%, боль и отеки нижних конечностей — 8,8% и 11,3%, соответственно, слабость — 8,9%, предсинкопе и синкопе — 8,3% и кровохарканье — 2,3%. Следует отметить, что в подгруппе пациентов высокого риска (n=50) относительно редко обнаруживались одышка (38%), боль в грудной клетке (20%), а кровохарканье и кашель отсутствовали вовсе. На основании анализа ряда сообщений, выполненного Doralisa и Vincenzo Morrone [20], клинические проявления острой ТЭЛА характеризовались одышкой (в 32–88% случаев), тахипноэ (60–66%), тахикардией (30–40%), болью в грудной клетке (40–70%), синкопе (6–39%), кашлем (9–37%), кровохарканьем (2–13%) и лихорадкой (7–10%).

В нашем случае пациентка жаловалась на одышку в покое, выраженную общую слабость, отеки нижних конечностей. В самом начале заболевания 09.01.2025 г. наряду с сильной одышкой и общей слабостью, отмечалось снижение АД до 80/60 мм рт., что свидетельствовало о гемодинамическом коллапсе. Несмотря на неоднократные предложения врачей СМП, пациентка отказывалась от госпитализаций. К сожалению, медицинская документация не была представлена, но вполне вероятно, что состояние пациентки было расценено докторами, как ухудшение основного заболевания, учитывая данные анамнеза об ИБС и ГБ. Даже при поступлении в кардиологическое отделение 14.01.2025 г. диагноз «ТЭЛА» был вынесен вторым после предполагаемого ОКС. Неопределенность в отношении ТЭЛА была обусловлена сложностью исключить ОКС на фоне ИБС и отсутствием результатов ЭхоКГ-исследования в первый день нахождения в стационаре, хотя на ЭКГ уже отмечались отклонение ЭОС вправо, синдром S_IQ_{III}T_{III}, отрицательные зубцы Т в грудных отведениях. И только 15.01.2025 г., когда утром состояние пациентки резко ухудшилось (усилились одышка, слабость) и после получения результатов ЭхоКГ была диагностирована ТЭЛА.

Следует отметить, что клинические проявления ТЭЛА не всегда характеризуются сочетанием всех жалоб, таких как одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье и сердцебиение. Как представлено выше, такой характерный симптом ТЭЛА, как одышка встречается не у всех пациентов. Учитывая тяжесть ТЭЛА и её потенциально фатальный прогноз, необходимо максимально внимательно подходить к трактовке случаев, протекающих не с «классической» презентацией ТЭЛА, комбинирующей одновременно все признаки грозной патологии [17, 23].

Несмотря на то, что ТЭЛА занимает одно из ведущих мест в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обычно оценке функции почек при

этом осложнении уделяется недостаточное внимание [24, 25]. Хотя у пациентов с ТЭЛА дисфункция почек наблюдается довольно часто — от 5% и до 60% случаев [25, 26]. По данным регистра ICOPER с охватом 2454 пациентов с острой ТЭЛА, почечная дисфункция (уровень креатинина $>176,8$ мкмоль/л) наблюдалась в 5,1% случаев и являлась независимым предиктором смертности (HR, 2,0; 95% ДИ, 1,4–3,0) [27]. При изучении взаимосвязи различных биомаркеров и прогноза у 100 пациентов с острой ТЭЛА M. Kostrubiec et al. [28] выявили почечную недостаточность (уровень сывороточного креатинина >135 мкмоль/л) у 13 больных (13%); отношение риска смертности (HR), обусловленной почечной недостаточностью — 6,4 (95% ДИ, 2,22–18,61). По результатам метаанализа (13 исследований с количеством больных 35 662) признаки почечной недостаточности наблюдались у каждого третьего больного (у 32,8%) [29].

По данным крупного российского регистра СИРЕНА, включившего в исследование 604 пациента с ТЭЛА, почечная дисфункция (оцениваемая по скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) выявлена у 320 (53%), при этом тяжелое нарушение функции — у 63 (10%) обследованных [30]. В исследовании П.Ф. Климкина и др. [31] ОПП была диагностирована у 59,6% больных ТЭЛА. Кроме того, наличие ОПП у пациентов с ТЭЛА ассоциировалось с тяжестью дыхательной недостаточности, систолической легочной гипертензией и параметрами дисфункции ПЖ.

В нашем случае течение ТЭЛА осложнилось развитием ОПП, которое определяется как внезапная утрата функции почек, оцениваемая по увеличению сывороточного креатинина и снижению диуреза (олигурия) длительностью до 7 дней [32–34].

В патофизиологии ОПП при ТЭЛА рассматривают несколько механизмов. Острая перегрузка правых отделов сердца приводит к трикуспидальной недостаточности и повышению ЦВД, что приводит к пассивной почечной гиперемии, увеличению интерстициального давления и отеку интерстиция почек [12, 25, 35]. Для описания нарушения почек вследствие сниженного ренального венозного кровотока и повышенного почечного интерстициального давления используется термин «застойная нефропатия», которая может быть обратимая при восстановлении параметров венозной циркуляции [25, 36]. Ренальный венозный застой запускает гормональную активацию с усилением резорбции натрия, что приводит к увеличению перегрузки объемом, внутрибрюшного давления и в свою очередь — напряжению стенок ПЖ. Таким образом, снижение почечной перфузии наряду с увеличением сосудистого застоя и, следовательно, повышением ЦВД приводит к ухудшению функции почек при острой СН [35]. E.M. Voorsma et al. [37] предложили гипотезу «ренальной тампонады» для объяснения ухудшения функции почек при увеличении ЦВД при СН. Высокое ЦВД приводит к возрастанию интерстициального давления в почках со сдавлением почечных структур (канальцев, интратрениальных сосудов и клубочков) в инкапсулированной почке, неподатливой для растяжения.

Кроме того, острая ТЭЛА, протекающая с падением сердечного выброса, приводит к гипоперфузии и гипоксии почек, нейрогуморальной активации, обуславливающей вазоконстрикцию и дополнительную резорбцию натрия [12, 35]. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХБП, аномалии развития, являются как факторами риска развития ОПП, предрасполагая к повреждению почек в условиях тяжелого гемодинамического стресса, так и факторами, усугубляющими повреждение почек при гипоперфузии и застойной нефропатии [12, 25, 26, 38]. Так, при изучении особенностей ОПП у 36 пациентов с ТЭЛА, выполненного В.В. Филимоновой и др. [24], ХБП выявлена у 24 (67%) обследованных, ОПП *de novo* — у 12 (33%). У представленной выше больной ранее была выявлена единственная почка и врожденная агенезия левой почки, что, как вариант ХБП, предрасполагает к развитию ОПП [39].

Течение ОПП в представленном случае характеризовалось периодом олигурии, азотемии (максимальный уровень креатинина 540 мкмоль/л) на фоне ТЭЛА. Ведение пациентов с ТЭЛА и ОПП предусматривает скорейшее восстановление кровотока в системе легочных артерий, уменьшение перегрузки ПЖ, снижение ЦВД и восстановление диуреза. В нашем случае, после постановки окончательного диагноза было пересмотрено назначение всех препаратов, обладающие нефротоксическим действием или лечение которыми увеличивает риск побочных эффектов.

Кроме тяжелого нарушения функции почек, развитие острой СН и дыхательной недостаточности на фоне ТЭЛА в нашем случае привело к развитию гипоксического гепатита, который манифестировал повышением уровня трансаминаз более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. По современным представлениям, развитие гипоксического гепатита связано со сложным комплексом нарушений гемодинамики и нейрогуморального механизма регуляции; изначальной причиной поражения гепатоцитов является гипоксия клеток печени [40]. Анализ результатов многочисленных исследований позволил выделить следующие механизмы развития гипоксии клеток печени: ишемия и венозное полнокровие (при острой СН в 17–78% случаев); гипоксемия (при дыхательной недостаточности, анемии, в 12%) [40]. У нашей пациентки имелось несколько механизмов: ишемия, венозное полнокровие и гипоксемия. Типичным для гипоксического гепатита является нормализация уровней трансаминаз через 10–15 дней, что и наблюдалось у нашей больной.

Развитие ОПП при ТЭЛА ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В цитированном выше исследовании при изучении особенностей течения ТЭЛА в зависимости от того, было ли у пациентов ОПП (n=36) или нет (n=75), выявлено, что в группе с поражением почек умерло 16 (44%) пациентов, а в группе без ОПП — 26 (23%) [24]. Отмечен увеличенный риск госпитальной смертности среди пациентов с ОПП: ОШ 5,2 (95% ДИ: 2,02–13,39; p < 0,001). Кроме того, авторы обнаружили, что риск 30-дневной смерти, устанавливаемый по шкале PESI, у пациентов с ОПП выше, чем

у пациентов без ОПП (120,0 (87,5–158) и 90 (87,5–158,0) соответственно, $p=0,004$) [24]. На основании выявленной чёткой взаимосвязи между снижением уровня скорости клубочковой фильтрации и повышением госпитальной смертности, эксперты российского регистра СИРЕНА [30] предлагают добавлять наличие почечной дисфункции (скорость почечной фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) к упрощенному индексу тяжести ТЭЛА (sPESI) для улучшения стратификации риска и идентификации пациентов с высоким риском госпитальной смерти.

Заключение

Представленный случай иллюстрирует развитие ОПП при ТЭЛА высокого риска у пациентки с имеющейся наследственной аномалией развития почки. Течение ОПП характеризовалось олигурией и нарастанием уровня креатинина. Развитие ОПП при ТЭЛА связывают с несколькими механизмами, в частности с застойной нефропатией и резкой гипоперфузией, обусловленной снижением сердечного выброса и артериальной гипотензией. ОПП при ТЭЛА ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, оцениваемым по уровню госпитальной смертности. Знание особенностей почечной функции позволяет комплексно подходить к оценке клинического статуса больных с ТЭЛА, мониторировать диурез, уровень сывороточного креатинина и дифференцировано разрабатывать алгоритм ведения больных.

Вклад авторов:

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

Тарадин Г.Г. — концепция статьи, написание, редактирование и утверждение рукописи

Ракитская И.В. — обзор литературы, кооперация авторского коллектива

Приколота А.В. — редактирование, написание и интерпретация результатов обследований

Приколота О.А. — написание клинической части, редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Яричевский А.И. — создание иллюстративного материала, анализ, презентация данных, написание клинической части

Багрий В.А. — написание ведения больной, анализ и интерпретация литературных данных, организационное обеспечение публикации

Стрионова В.С. — редактирование, обзор литературы, критический анализ литературных данных

Author Contribution:

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

Taradin G.G. — the concept of the article, writing, editing and approval of the manuscript

Rakitskaya I.V. — literature review, collaboration of the author's team

Prikolota A.V. — editing, writing and interpretation of investigations results

Prikolota O.A. — writing the clinical part, editing the manuscript, checking the critical intellectual content

Yarichevskiy A.I. — creation of illustrative material, analysis, presentation of data, writing of the clinical part

Bagriy V.A. — writing patient management section, analysis and interpretation of literature data, organizational support for publication

Strionova V.S. — editing, literature review, critical analysis of literature data


Список литературы / References:

1. Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):103-108. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108
Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):103-108. [In Russian] doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
3. Tehrani BN, Batchelor WB, Spinosa D. High-risk acute pulmonary embolism: where do we go from here? J Am Coll Cardiol. 2024;83(1):44-46. doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.001
4. Alashram R, Male E, Rali P. Epidemiology of pulmonary embolism. In: Pulmonary Embolism: from acute PE to chronic complications, B. Rivera-Lebron, G.A. Heresi (eds.), Springer Nature Switzerland AG 2020;1:1-12. doi: 10.1007/978-3-030-51736-6_1
5. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. Thromb Res. 2016;137:3-10. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033
6. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. Semin Intervent Radiol. 2018;35(2):92-98. doi: 10.1055/s-0038-1642036
7. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. Chest. 2016;150(1):35-45. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.638
8. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, et al. Pulmonary embolism in Europe — Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. Thromb Res. 2018;170:181-191. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.009
9. Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ, и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015; 9(4-2):1-52.
Bokerija LA, Zatevahin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Flebologija. 2015; 9(4-2):1-52. [In Russian]
10. Farmakis IT, Keller K, Barco S, et al. From acute pulmonary embolism to post-pulmonary embolism sequelae. Vasa. 2023;52(1):29-37. doi: 10.1024/0301-1526/a001042
11. Opitz CF, Meyer FJ. Pulmonary embolism: an update based on the revised AWMF-S2k Guideline. Hamostaseologie. 2024;44(2):111-118. doi: 10.1055/s-0044-1779011
12. Мензоров МВ, Филимонова ВВ, Эрлих АД, и др. Частота и прогностическое значение острого повреждение почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. Российский кардиологический журнал. 2022;27(15):4864. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4864.

- Menzorov MV, Filimonova VV, Erlikh AD. Incidence and prognostic value of acute kidney injury in pulmonary embolism: data from the SIRENA registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(15):4864. [In Russian] doi: 10.15829/1560-4071-2022-4864
13. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int*. 2019;95(1):160-172. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.036
14. Shapero J, Reichard A, Muck PE. New diagnostic tools for pulmonary embolism detection. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2024;20(3):5-12. doi: 10.14797/mdcvj.1342
15. Ватутин НТ, Тарадин ГГ, Канишева ИВ и др. Роль интервенционных методов в лечении острой легочной эмболии. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):346-360. doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-346-360.
Vatutin NT, Taradin GG, Kanisheva IV, et al. The role of interventional methods in treatment of pulmonary embolism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):346-360. [In Russian] doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-346-360
16. Игнатенко ГА, Тарадин ГГ, Ватутин НТ и др. Современные взгляды на антикоагулянтную и тромболитическую терапию острой легочной эмболии. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(5):348-366. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366.
Ignatenko GA, Taradin GG, Vatutin NT, et al. Current view on anticoagulant and thrombolytic treatment of acute pulmonary embolism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(5):348-366. [In Russian] doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366
17. Медведев АП, Федоров СА, Трофимов НА и др. Ошибки диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(1):54-59. doi: 10.17116/KARDIO20211401154.
Medvedev AP, Fedorov SA, Trofimov NA, et al. Errors in diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir*. 2021;14(1):54-59. [In Russian] doi: 10.17116/KARDIO20211401154
18. Макарова НВ, Бусалаева ЕИ, Туйзарова ИА и др. Сложности диагностики тромбоэмболии легочной артерии в клинической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;3:35-42. doi: 10.34014/2227-1848-2022-3-35-42.
Makarova NV, Busalaeva EI, Tuyzarova IA, et al. Slozhnosti diagnostiki tromboembolii legochnoy arterii v klinicheskoy praktike [Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 3: 35-42. [In Russian] doi: 10.34014/2227-1848-2022-3-35-42
19. Ватутин НТ, Тарадин ГГ, Костогрыз ВБ и др. Случай неоднократных синкопальных состояний при рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии. *Кардиология* 2017;57(53):76-80. doi: 10.18087/cardio.2398.
Vatutin NT, Taradin GG, Kostogryz VB, et al. The case of repeated syncope in recurrent pulmonary embolism. *Kardiologiya*. 2017;57(53):76-80. [In Russian] doi: 10.18087/cardio.2398
20. Morrone D, Morrone V. Acute pulmonary embolism: focus on the clinical picture. *Korean Circ J*. 2018;48(5):365-381. doi: 10.4070/kcj.2017.0314
21. Holder T, Sullivan AE, Truong T, et al. Identification, diagnosis, treatment, and in-hospital outcomes of acute pulmonary embolism: results from a single integrated health system. *Am Heart J*. 2019;216:136-142. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.016
22. Yao D, Cao W, Liu X. Clinical manifestations and misdiagnosis factors of pulmonary embolism patients seeking treatment in cardiology. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(49):e40821. doi: 10.1097/MD.00000000000040821
23. Панченко ЕП, Балахонова ТВ, Данилов НМ и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(1):44-77.
Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(1):44-77. [In Russian] doi: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77
24. Филимонова ВВ, Мензоров МВ, Большакова АЮ. Острое повреждение почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 2: 36-45. doi: 10.34014/2227-1848-2021-2-36-45.
Filimonova VV, Menzorov MV, Bol'shakova AYU. Acute kidney injury in patients with pulmonary artery thromboembolism. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 2: 36-45. [In Russian] doi: 10.34014/2227-1848-2021-2-36-45
25. Chang CH, Fu CM, Fan PC, et al. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9):e5822. doi: 10.1097/MD.0000000000005822
26. Alhassan AM, Aldayel A, Alharbi A, et al. Acute kidney injury in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective study of the incidence, risk factors, and outcomes in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Cureus*. 2022;14(1):e21198. doi: 10.7759/cureus.21198
27. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5
28. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2166-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehi336
29. Wang D, Fan G, Liu X, et al. Renal insufficiency and short-term outcomes of acute pulmonary embolism: a systemic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(7): 1025-1034. doi: 10.1055/s-0040-1712459
30. Мензоров МВ, Филимонова ВВ, Эрлик АД и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(52):4422. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4422
Menzorov MV, Filimonova VV, Erlikh AD, et al. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism: data from the SIRENA register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(52):4422. [In Russian] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4422
31. Клишкин ПФ, Михайлова ЗД, Екимовских АЮ и др. Нарушение функции почек у больных острой тромбоэмболией легочной артерии: как улучшить прогноз и тактику ведения? *Клиническая нефрология*. 2022;14(2):42-46. doi: 10.18565/nephrology.2022.2.42-46.
Klimkin PF, Mikhailova ZD, Ekimovskikh AYU, et al. Renal dysfunction in patients with acute pulmonary embolism: how to improve prognosis and management tactics? *Clinical Nephrology* 2022;14(2):42-46. [In Russian] doi: 10.18565/nephrology.2022.2.42-46
32. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015;87(1):62-73. doi: 10.1038/ki.2014.328
33. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z

34. Yoon SY, Kim JS, Jeong KH, et al. Acute kidney injury: biomarker-guided diagnosis and management. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):340. doi: 10.3390/medicina58030340
35. Pływaczewska M, Pruszczyk P, Kostrubiec M. Does kidney function matter in pulmonary thromboembolism management? *Cardiol J*. 2022;29(5):858-865. doi: 10.5603/CJ.a2021.0005
36. Banerjee D, Ali MA, Wang AY, et al. Acute kidney injury in acute heart failure — when to worry and when not to worry? *Nephrol Dial Transplant*. 2024;40(1):10-18. doi: 10.1093/ndt/gfae146
37. Boersma EM, Ter Maaten JM, Voors AA, et al. Renal compression in heart failure: the renal tamponade hypothesis. *JACC Heart Fail*. 2022;10(3):175-183. doi: 10.1016/j.jchf.2021.12.005
38. Шутов АМ, Ефремова ЕВ, Мензоров МВ и др. Современная концепция почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек). *Архивъ внутренней медицины*. 2021; 11(2): 94-97. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97.
Shutov AM, Efremova EV, Menzorov MV, et al. Modern concept — renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):94-97. [In Russian] doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018
40. Сторожаков ГИ, Осканова РС, Ильченко ЛЮ и др. Гипоксический гепатит. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;(6):42-47. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-42-47
Storozhakov GI, Oskanova RS, Ilchenko LYu et al. Hypoxic hepatitis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;(6):42-47. [In Russian] doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-42-47

Информация об авторах:

Тарадин Геннадий Геннадьевич  — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядька ФНМФО Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: taradin@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Ракитская Ирина Валериевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядька ФНМФО Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: rakytskaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>

Приколота Алина Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядька ФНМФО Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: prikav@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>


Приколота Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядька ФНМФО Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: o.prykolota@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>

Яричевский Александр Игоревич — ординатор по специальности 31.08.36 Кардиология кафедры терапии им. проф. А.И. Дядька ФНМФО Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: a.yarichevsky@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0001-9718-5878>

Багрий Василий Андреевич — кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением Центральной городской клинической больницы № 1, e-mail: dr.bagriy@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-0276>

Стрионова Вера Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vera.strionova@bk.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6416-2899>, vera.strionova@bk.ru

Authors Information:

Gennady G. Taradin  — PhD, associate professor, head of the department of therapy named after prof. A.I. Dyadyk FCMPE the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: taradin@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Irina V. Rakitskaya — PhD, associate professor, associate professor of the department of therapy named after prof. A.I. Dyadyk FCMPE the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: rakytskaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>

Alina V. Prikolota — PhD, associate professor, associate professor of the department of therapy named after prof. A.I. Dyadyk FCMPE the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: prikav@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>

Olga A. Prikolota — PhD, associate professor, associate professor of the department of therapy named after prof. A.I. Dyadyk FCMPE the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: o.prykolota@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>

Aleksandr I. Yarichevskiy — resident in specialty 31.08.36 Cardiology of the department of therapy named after prof. A.I. Dyadyk FCMPE the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: a.yarichevsky@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0001-9718-5878>

Vasily A. Bagriy — PhD, head of the cardiology department of the central city clinical hospital No. 1, e-mail: dr.bagriy@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-0276>

Vera S. Strionova — PhD, associate professor, associate professor of the department of pediatric surgery and anesthesiology the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: vera.strionova@bk.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6416-2899>, vera.strionova@bk.ru

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

 Полисан

Ремаксол®

для печени –
время для жизни



Инфузионный гепатотропный
препарат для терапии нарушений
функций печени различного генеза

— Дает такое ценное время

Ремаксол® входит в действующие
Клинические Рекомендации:

ID 711

«Алкогольная болезнь
печени», 2024 г.¹

ID 748

«Неалкогольная болезнь
печени», 2024 г.²

ID 747

«Лекарственные поражения
печени у взрослых», 2022 г.³

1. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/711_2

2. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2

3. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/747_1

Реклама. Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. номер ЛП-№(002562)-(РГ-РУ)



*Уважаемые авторы,
рецензенты и читатели!*

*Редакция и редколлегия журнала
«Архивъ внутренней медицины»
от всей души поздравляет Вас
с наступающим Новым
2025 годом!*

*Прошедший год был насыщен
яркими научными открытиями,
серьезными дискуссиями
и новыми публикациями,
которые стали возможны
только благодаря вашему
бесценному вкладу —
будь то кропотливый труд
исследователя,
беспристрастная оценка
рецензента или неизменный
интерес читателя.*

*Желаем, чтобы наступающий
год стал для вас временем новых
профессиональных свершений,
вдохновения и прорывных идей.
Пусть ваши гипотезы находят
блестящее подтверждение,
а рукописи пополняют золотой
фонд медицинской науки.*

*Пусть Новый год принесет
вам крепкое здоровье, душевное
равновесие и уверенность
в завтрашнем дне!*

*С наилучшими пожеланиями,
Главный редактор и коллектив
журнала «Архивъ внутренней
медицины»*



